

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】	(19) [Publication Office]
日本国特許庁 (JP)	Japan Patent Office (JP)
(12)【公報種別】	(12) [Kind of Document]
公開特許公報 (A)	Unexamined Patent Publication (A)
(11)【公開番号】	(11) [Publication Number of Unexamined Application]
特開2002-20386 (P2002-20386A)	Japan Unexamined Patent Publication 2002- 20386 (P2002-20386A)
(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成14年1月23日 (2002. 1. 23)	Heisei 14*January 23* (2002.1.23)

## Public Availability

(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成14年1月23日 (2002. 1. 23)	Heisei 14*January 23* (2002.1.23)

## Technical

(54)【発明の名称】	(54) [Title of Invention]
ピラゾロピリジン誘導体	PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVE
(51)【国際特許分類第 7 版】	(51) [International Patent Classification, 7th Edition]
C07D471/04 106	C07D471/04106
A61K 31/437	A61K31 /437
A61P 1/04	A61P1/04
1/16	1/16
3/04	3/04
3/10	3/10
9/10	9/10
11/00	11/00
11/06	11/06
13/12	13/12
17/00	17/00
17/06	17/06
19/10	19/10
25/16	25/16
25/24	25/24
25/28	25/28
27/16	27/16

29/00	29/00
101	101
31/04	31 /04
35/02	35/02
37/00	37/00
37/08	37/08
43/00 111	43/00111
【FI】	[FI]
C07D471/04 106 C	C07D471/04106C
A61K 31/437	A61K31 /437
A61P 1/04	A61P1/04
1/16	1/16
3/04	3/04
3/10	3/10
9/10	9/10
11/00	11/00
11/06	11/06
13/12	13/12
17/00	17/00
17/06	17/06
19/10	19/10
25/16	25/16
25/24	25/24
25/28	25/28
27/16	27/16
29/00	29/00
101	101
31/04	31 /04
35/02	35/02
37/00	37/00
37/08	37/08
43/00 111	43/00111
【請求項の数】	[Number of Claims]
1	1
【出願形態】	[Form of Application]

OL

OL

【全頁数】

[Number of Pages in Document]

37

37

【テーマコード(参考)】

[Theme Code (For Reference)]

4C0654C086

4C0654C086

【F ターム(参考)】

[F Term (For Reference)]

4 4C065AA01AA04BB05CC02CC03CC04CC05CC09DD03EE02HH08JJ06KK02KK09PP06PP07PP08PP09PP10PP11PP12PP13  
C  
0  
6  
5

A  
A  
0  
1

A  
A  
0  
4

B  
B  
0  
5

C  
C  
0  
2

C  
C  
0  
3

C  
C  
0  
4

C  
C  
0  
5

C  
C  
0

9

D  
D  
0  
3

E  
E  
0  
2

H  
H  
0  
8  
J  
J0  
6

K  
K  
0  
2

K  
K  
0  
9

P  
P  
0  
6

P  
P  
0  
7

P  
P  
0  
8

P  
P  
0  
9

P  
P  
1

0

P

P

1

1

P

P

1

2

P

P

1

3

4

C

0

8

6

A

A

0

3

C

B

0

5

N

A

1

4

Z

A

0

2

Z

A

3

3

Z

A

3

4

Z  
A  
3  
6

Z  
A  
5  
9

Z  
A  
6  
6

Z  
A  
7  
0

Z  
A  
7  
5

Z  
A  
8  
1

Z  
A  
8  
9

Z  
A  
9  
7

Z  
B  
0  
7

Z  
B  
1  
3

Z  
B  
1

5

Z

B

2

7

Z

B

3

5

Z

C

2

0

Z

C

3

5

**Filing****【審査請求】**

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

**(21)【出願番号】**

(21) [Application Number]

特願2000-206030(P2000-206030)

Japan Patent Application 2000- 206030 (P2000- 206030)

**(22)【出願日】**

(22) [Application Date]

平成12年7月7日(2000. 7. 7)

2000 July 7\* (2000.7.7)

**Parties****Applicants****(71)【出願人】**

(71) [Applicant]

**【識別番号】**

[Identification Number]

000185983

000185983

**【氏名又は名称】**

[Name]

小野薬品工業株式会社

**ONO PHARMACEUTICAL CO. LTD. (DB 69-057-1682)****【住所又は居所】**

[Address]

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho 2-1-5

**Inventors****(72)【発明者】**

(72) [Inventor]

**【氏名】**

[Name]

中井 久郎

Nakai Hisao

## 【住所又は居所】

大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野  
薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

## [Address]

Osaka Prefecture Mishima-gun Shimamoto-cho Sakurai 3-1-1  
Ono Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-057-1682) Minase  
Central Research Laboratory \*

## (72)【発明者】

## (72) [Inventor]

## 【氏名】

## [Name]

岸川 勝哉

Kishikawa \*\*

## 【住所又は居所】

## [Address]

大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野  
薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

Osaka Prefecture Mishima-gun Shimamoto-cho Sakurai 3-1-1  
Ono Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-057-1682) Minase  
Central Research Laboratory \*

## Agents

## (74)【代理人】

## (74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

## 【識別番号】

## [Identification Number]

100081086

100081086

## 【弁理士】

## [Patent Attorney]

## 【氏名又は名称】

## [Name]

大家 邦久 (外1名)

Ooya Kunihiisa (1 other)

## Abstract

## (57)【要約】

## (57) [Abstract]

## 【構成】

## [Constitution]

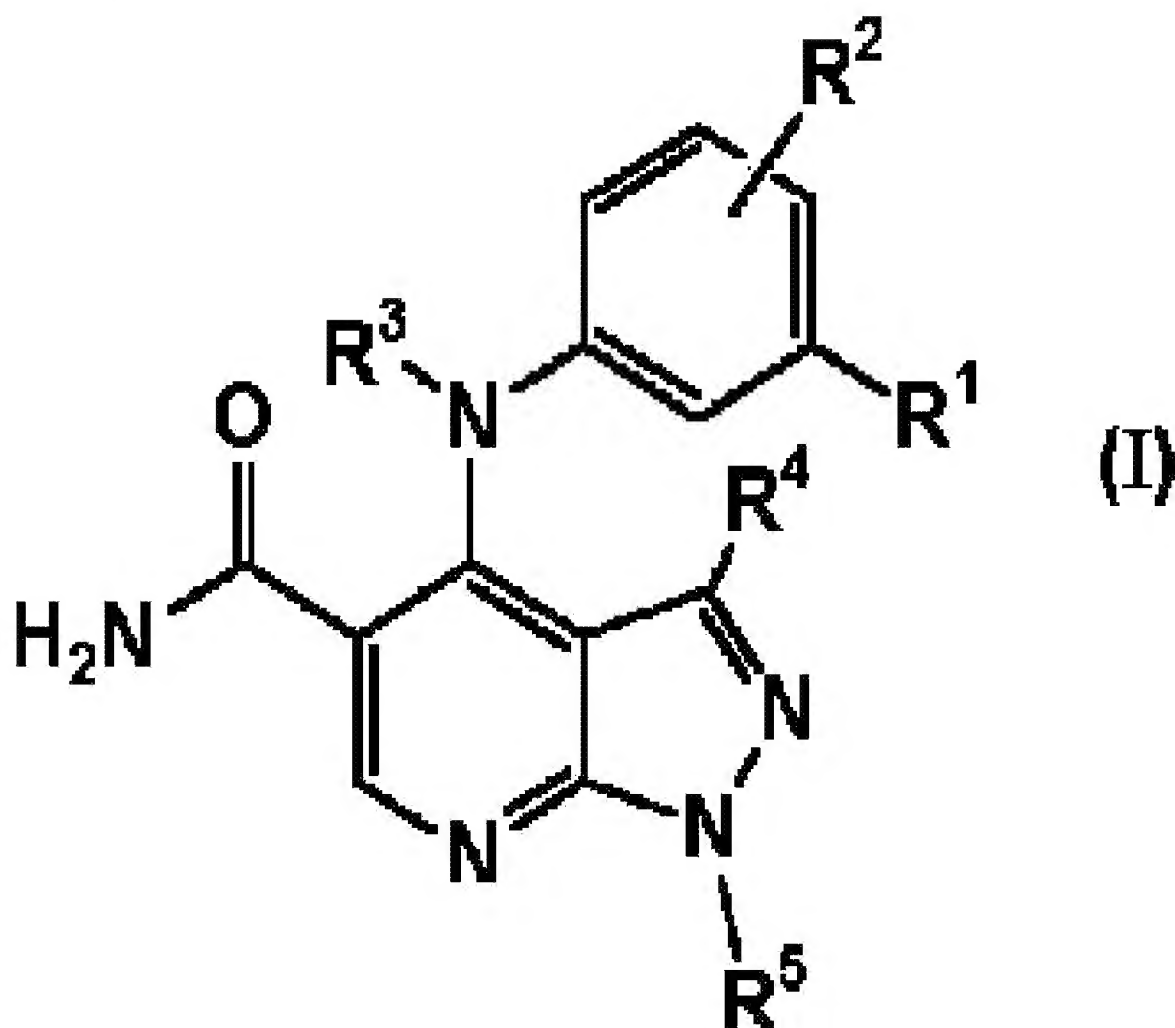
式(I)で示されるピラゾロピリジン誘導体及びその非毒性塩(式中、 $R^1$  はアルキル、アルキルチオ、水酸基等で置換されたアルキル等; $R^2$  は水素原子、アルコキシ基; $R^3$  は水素原子、アルキル; $R^4$  は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル置換アルキル、ハロゲン置換フェニル、N、O 及び/又は S を含む単環、二環または三環ヘテロ環; $R^5$  は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル置換アルキル基、(置換)フェニル)。

pyrazolo pyridine derivative and its nontoxic salt which are shown with Formula (I) (TRANSLATION STALLED)  
Formula 1  
alkyl, alkyl thio, hydroxy group alkyl  $R^{2/}$ hydrogen atom, alkoxy group  $R^{3/}$ hydrogen atom, alkyl  $R^{4/}$ hydrogen atom, alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-substituted alkyl, halogen substituted phenyl, N, O and/or S monocycle, three-ring heterocyclic ring  $R^{5/}$ hydrogen atom, alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-substituted alkyl group, phenyl). substituted

## 【化 1】

## [Chemical Formula 1]





## 【効果】

式(I)の化合物は、PDE4 阻害活性を有し、炎症性疾患、糖尿病性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、骨粗しょう症、肥満症、抗うつ、パーキンソン病、虚血再かん流障害、白血病等の予防および/または治療に有用である。

## [Effect (s)]

compound of Formula (I) has PDE 4inhibiting activity, it is useful in inflammatory disease, diabetic disorder, allergy disease, autoimmune disease, osteoporosis, obesity, antidepressant, Parkinson's disease, ischaemia re-cans style disorder, leukemia or other prevention and/or treatment.

## Claims

## 【特許請求の範囲】

## [Claim (s)]

## 【請求項 1】

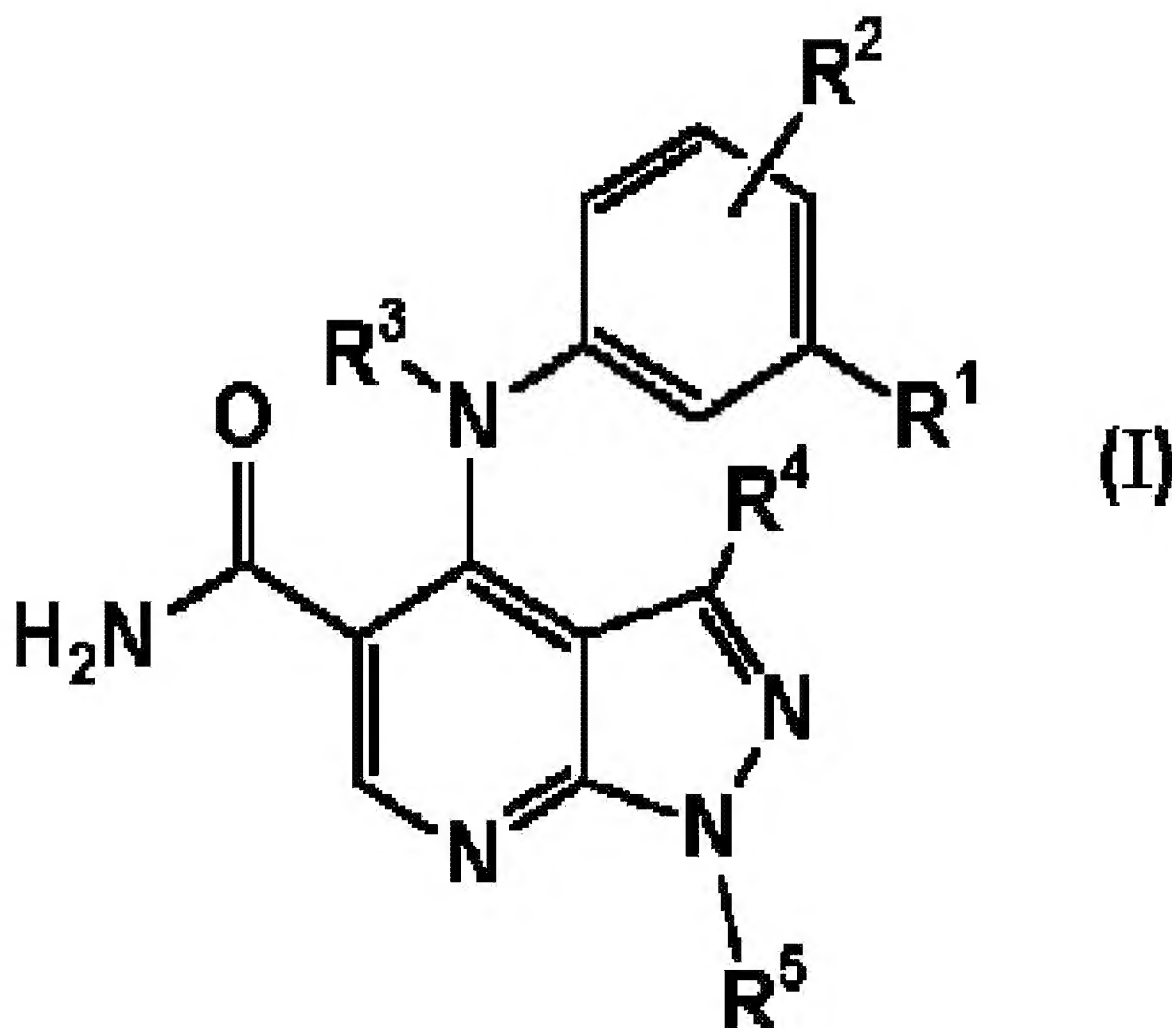
## [Claim 1]

一般式(I)

General Formula (I)

## 【化 1】

## [Chemical Formula 1]



(式中、 $R^1$ は 1)-OR<sup>6</sup>基、2)-SR<sup>7</sup>基、3)C2~8 アルキニル基、4)ニトロ基、5)シアノ基、6)水酸基または C1~8 アルコキシ基で置換された、C1~8 アルキル基、

7)フェニル基、

8)-C(O)R<sup>8</sup>基、

9)-SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>基、

10)-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>基、

11)-NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>基、または

12)-CH=NR<sup>15</sup>基を表わし、 $R^6$  および  $R^7$  は、i)水素原子、ii)C1~8 アルキル基、iii)C1~8 アルコキシ基で置換された C1~8 アルキル基、iv)トリハロメチル基、v)C3~7 シクロアルキル基、vi)フェニル基で置換された C1~8 アルキル基、または vii)

(In Formula, as for R<sup>1</sup> 1) -OR<sup>6</sup> basis, 2) -SR<sup>7</sup> basis, 3) it was substituted with C2~8alkynyl group, 4) nitro group, 5) cyano group, 6) hydroxy group or C1~8alkoxy group, C1~8alkyl group,

7) phenyl group,

8) -C(O)R<sup>8</sup> basis,

9) -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> basis,

10) -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> basis,

11) -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup> basis, or

12) -CH=NR<sup>15</sup> to display basis, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> 3 - 15 -member where sulfur atom of oxygen atom and/or 1~3 of nitrogen atom, 1~3 of C1~8alkyl group, or vii) 1~4 which is substituted with C1~8alkyl group, iv) trihalomethyl group, v) C3~7cycloalkyl group,

1~4 個の窒素原子、1~3 個の酸素原子および/または 1~3 個の硫黄原子を含む 3~15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、 $R^8$  は C1~8 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{16}R^{17}$  基または  $-NR^{18}NR^{19}R^{20}$  基を表わし、および、 $R^9$  と  $R^{10}$  および  $R^{11}$  と  $R^{13}$  は、それぞれ独立して水素原子または C1~8 アルキル基を表わし、 $R^{12}$  は C1~8 アルキル基を表わし、 $R^{14}$  は C1~8 アルキル基、C1~8 アルコキシ基、または  $-NR^{21}R^{22}$  基を表わし、 $R^{15}$  は水酸基、C1~8 アルコキシ基、または  $-NR^{23}R^{24}$  を表わし、 $R^{16}$  と  $R^{17}$ 、 $R^{18}$  と  $R^{19}$  と  $R^{20}$ 、 $R^{21}$  と  $R^{22}$  および  $R^{23}$  と  $R^{24}$  は、それぞれ独立して水素原子、または C1~8 アルキル基を表わし、 $R^2$  は、

- 1) 水素原子、または
- 2) C1~8 アルコキシ基を表わし、 $R^3$  は、
  - 1) 水素原子、または
  - 2) C1~8 アルキル基を表わし、 $R^4$  は、
    - 1) 水素原子、
    - 2) C1~8 アルキル基、
    - 3) C3~7 シクロアルキル基、
    - 4) C3~7 シクロアルキル基で置換された C1~8 アルキル基、
    - 5) 1~3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または
    - 6) 1~4 個の窒素原子、1~3 個の酸素原子および/または 1~3 個の硫黄原子を含む 3~15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、 $R^5$  は、
      - 1) 水素原子、
      - 2) C1~8 アルキル基、
      - 3) C3~7 シクロアルキル基、
      - 4) C3~7 シクロアルキル基で置換された C1~8 アルキル基、または
      - 5) 以下の i)~iii) から選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表わし：
        - i) C1~8 アルキル基、

vi) phenyl group which is substituted with the i) hydrogen atom, ii) C1~8alkyl group, iii) C1~8alkoxy group is included to display monocycle, two ring or tricyclic heterocyclic ring,  $R^{<sup>8</sup>}$  C1~8alkyl group, phenyl group,  $-NR^{<sup>16</sup>}R^{<sup>17</sup>}$  basis or  $-NR^{<sup>18</sup>}NR^{<sup>19</sup>}R^{<sup>20</sup>}$  to display basis, and, as for  $R^{<sup>9</sup>}$  and the  $R^{<sup>10</sup>}$  and  $R^{<sup>11</sup>}$  and  $R^{<sup>13</sup>}$ , Respectively, becoming independent, to display hydrogen atom or C1~8alkyl group,  $R^{<sup>12</sup>}$  to display C1~8alkyl group,  $R^{<sup>14</sup>}$  C1~8alkyl group, C1~8alkoxy group, or  $-NR^{<sup>21</sup>}R^{<sup>22</sup>}$  to display basis, hydroxy group, C1~8alkoxy group, or  $-NR^{<sup>23</sup>}R^{<sup>24</sup>}$  to display  $R^{<sup>15</sup>}$ ,  $R^{<sup>16</sup>}$  and  $R^{<sup>17</sup>}$ ,  $R^{<sup>18</sup>}$  and  $R^{<sup>19</sup>}$  and  $R^{<sup>20</sup>}$ ,  $R^{<sup>21</sup>}$  and  $R^{<sup>22</sup>}$  and  $R^{<sup>23</sup>}$  and  $R^{<sup>24</sup>}$ , becoming independent respectively, to display hydrogen atom, or C1~8alkyl group, as for  $R^{<sup>2</sup>}$ ,

- 1) hydrogen atom, or
- 2) To display C1~8alkoxy group, as for  $R^{<sup>3</sup>}$ ,
  - 1) hydrogen atom, or
  - 2) To display C1~8alkyl group, as for  $R^{<sup>4</sup>}$ ,
    - 1) hydrogen atom,
    - 2) C1~8alkyl group,
    - 3) C3~7cycloalkyl group,
    - 4) C1~8alkyl group, which is substituted with C3~7cycloalkyl group
    - 5) With halogen atom 1 - 3 optionally substitutable phenyl group, or
    - 6) 3 - 15 -member where sulfur atom of oxygen atom and/or 1~3 of nitrogen atom, 1~3 of 1 - 4 is included to display monocycle, two ring or tricyclic heterocyclic ring, as for  $R^{<sup>5</sup>}$ ,
      - 1) hydrogen atom,
      - 2) C1~8alkyl group,
      - 3) C3~7cycloalkyl group,
      - 4) C1~8alkyl group, which is substituted with C3~7cycloalkyl group or
      - 5) With substituent 1 - 3 it is selected from i) ~iii) below optionally substitutable phenyl group displaying:
        - i) C1~8alkyl group,

ii) C1~8 アルコキシ基、

iii) ハロゲン原子、 $R^4$ 、 $R^6$  および  $R^7$  で表わされる 1~4 個の窒素原子、1~3 個の酸素原子および/または 1~3 個の硫黄原子を含む 3~15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環は、以下の i)~ii) から選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい:

i) C1~8 アルキル基、

ii) C1~8 アルコキシ基、

iii) ハロゲン原子、

iv) カルボキシ基、

v) C1~8 アルコキシカルボニル基、

vi) C2~8 アシル基、

vii)  $-SO_2-C1\sim 8$  アルキル基、

viii) オキシ基) で示されるピラゾロピリジン誘導体、またはそれらの非毒性塩。

#### Specification

##### 【発明の詳細な説明】

【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明はピラゾロピリジン誘導体に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は(1)一般式(I)

【化 2】

ii) C1~8alkoxy group ,

3 - 15 -member where sulfur atom of oxygen atom and/or 1~3 of nitrogen atom , 1~3 of 1 - 4 it is displayed with iii) halogen atom ,  $R^{<sup>4</sup>}$ ,  $R^{<sup>6</sup>}$  and  $R^{<sup>7</sup>}$  is included as for monocycle , tworing or tricyclic heterocyclic ring , with substituent 1 - 3 it is selected from i) ~iii) below optionally substitutable :

i) C1~8alkyl group ,

ii) C1~8alkoxy group ,

iii) halogen atom ,

iv) carboxyl ,

v) C1~8alkoxycarbonyl amino acid basis,

vi) C2~8acyl group ,

vii)  $-SO_{<sub>2</sub>-C1\sim 8$ alkyl group ,

pyrazolo pyridine derivative , which is shown with viii) oxo group ) or those nontoxic salt ,

[Description of the Invention ]

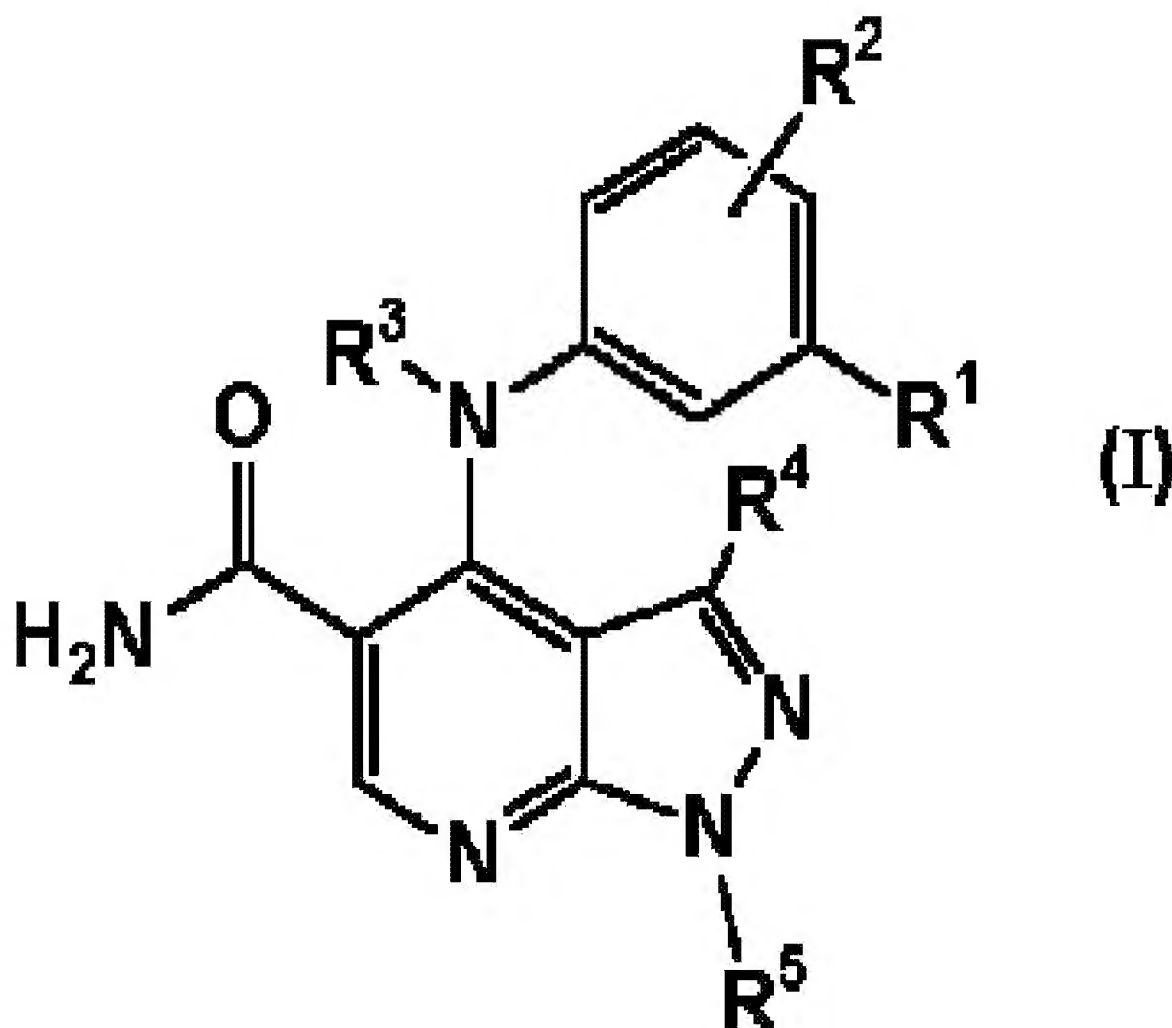
[0001]

[Technological Field of Invention ]

this invention regards pyrazolo pyridine derivative .

Furthermore speaking in detail, as for this invention (1) General Formula (I )

[Chemical Formula 2 ]



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるピラゾロピリジン誘導体、およびそれらの非毒性塩、(2)それらの製造方法、および(3)それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】

#### 【発明の背景】

細胞内情報伝達物質(セカンドメッセンジャー)であるサイクリックアデノシン-3',5'-モノリン酸(c-AMP)やサイクリックグアノシン-3',5'-モノリン酸(c-GMP)は、ホスホジエステラーゼ(PDE)と呼ばれる加水分解酵素群によって不活性な 5'-AMP や 5'-GMP にそれぞれ分解される。

これらを不活化する PDE アイソザイムは、生体に一律に存在するのではなく、細胞分布や組織分布などに差を示し、臓器特有の局在性を持って生体内に存在している。

pyrazolo pyridine derivative, and those nontoxic salt, which are shown with (In Formula, all signal display same meaning as postscript. ) (2) those manufacturing method, and (3) it regards drug which contains those as active ingredient.

[0002]

#### [Prior Art]

cyclic adenosine -3', 5'-mono phosphoric acid which is a intracellular transmitter (second messenger) (c-AMP) and cyclic guanosine -3', 5'-mono phosphoric acid (c-GMP) phosphodiesterase (PDE) with isrespectively disassembled to inert 5'-AMP and 5'-GMP with hydrolase group which is called.

These inactivation PDE isozyme which is done is not in organism to existin evenness, it shows difference in cell distribution, and tissue distribution etc itexists in in-vivo with organ peculiar localization.

現在までにPDE1~PDE11 まで11 種類のファミリーの存在が確認されている(Current opinion in Cell Biology., 12, 174-179 (2000)参照)。

【0003】

これらの PDE のうち、PDE4 は気道平滑筋、上皮細胞、炎症細胞(マクロファージ、好中球、好酸球)、T-リンパ球等をはじめとする種々の細胞に存在しており、これらの細胞の細胞内 c-AMP レベルを調節し、細胞機能の制御を行っている。

一方、PDE5 は、血小板、心筋および血管平滑筋等に存在し、細胞内 c-GMP レベルを調節し、循環器系の制御に関与している。

そのため、PDE4 阻害剤は、PDE4 による c-AMP の分解を抑制することによって細胞内 c-AMP の蓄積を引き起こすことから、気管支拡張作用、抗炎症作用、メディエータ遊離抑制作用および免疫抑制作用等を有することが知られている。

従って、PDE4 を特異的に阻害する薬剤は、PDE5 による循環器への作用を示さず、種々の疾患、すなわち、炎症性疾患(喘息、閉塞性肺疾患、敗血症、腎炎、肝炎等)、糖尿病性疾患、アレルギー性疾患(アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等)、自己免疫疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病、リュウマチ、乾癬、多発性硬化症、膠原病等)、骨粗しょう症、肥満症、抗うつ、パーキンソン病、虚血再かん流障害、白血病(Exp. Opin. Invest. Drugs., 8, 1301-1325 (1999))等の予防および/または治療に有用であると考えられる。

【0004】

【従来の技術】

ピラゾロピリジン誘導体としては、例えば、WO2000/15222 号明細書に、一般式(A)

【化 3】

To presently existence of family of 11 types is verified to the PDE 1~PDE 11, (current opinion in Cell (0092 - 8674) biology ., 12, 174-179 (2000) reference).

[0003]

Among these PDE , PDE 4 air passage smooth muscle , epithelial cell , inflammation cell (macrophage , neutrophil , eosinophil ) , exists in various cell which begins T-lymphocyte etc , adjusts intracellular c-AMP level of these cell , controls the cellular function .

On one hand, PDE5 exists in blood platelet , cardiac muscle , and vascular smooth muscle etc adjusts intracellular c-GMP level , has participated in control of cardiovascular system .

Because of that, as for PDE 4 inhibitor , from fact that compilation of the intracellular c-AMP is caused by fact that disassembly of c-AMP is controlled with PDE 4 , it is known that it possesses bronchodilation , antiinflammatory action , mediator release-inhibiting action and immunosuppression etc.

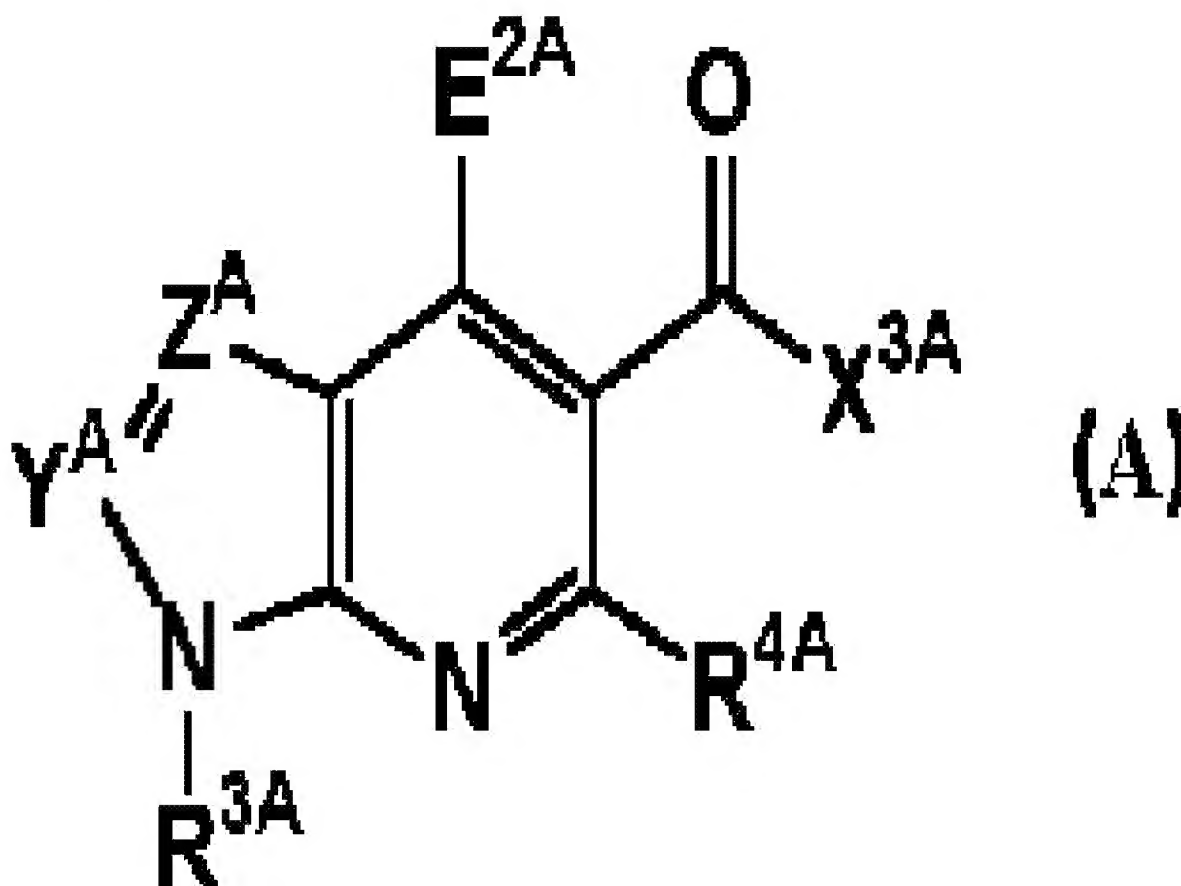
It is thought that it is useful in Exp. Opin. Invest. Drugs. , 8, 1301-1325 (1999) or other prevention and/or treatment . Therefore, PDE 4 in specific drug which inhibition is done not to show action to circulatory organ with PDE5 , various disorder , namely, inflammatory disease (asthma , occlusive lung disorder , blood poisoning and nephritis , hepatitis etc), the diabetic disorder , allergy disease (allergic rhinitis , allergic conjunctivitis , endogenous eczema etc), autoimmune disease (ulcerative colitis , Crohn's disease , [ryuumachi ] , psoriasis , multiple sclerosis , collagen disease etc), osteoporosis , obesity , antidepressant , Parkinson's disease , ischaemia re-cans style disorder , leukemia

[0004]

[Prior Art]

As pyrazolo pyridine derivative , in for example WO 2000/15222 specification , General Formula (A)

[Chemical Formula 3]



(式中、E<sup>2A</sup> は-NH-A<sup>1A</sup>-置換されたアリール(基中、A<sup>1A</sup> は C1~10 のアルキレンまたは置換されたアルキレンを表わす。)等を表わし、X<sup>3A</sup> は-N(R<sup>9A</sup>)(R<sup>10A</sup>)(基中、R<sup>9A</sup>、R<sup>10A</sup> は水素原子、アルキル等を表わす。)等を表わし、Y<sup>A</sup> は窒素原子等を表わし、Z<sup>A</sup> は窒素原子または C(R<sup>7A</sup>)(基中、R<sup>6A</sup> は水素原子、アルキル等を表わす。)を表わし、R<sup>3A</sup> は水素原子、アルキル、シクロアルキル等を表わし、R<sup>4A</sup> は水素原子等を表わす。)で示される化合物およびそれらの薬理学的に許容な塩が、cGMP ホスホジエステラーゼ(PDE5) 阻害活性を有していることが記載されている(基の説明は必要な部分を抜粋した。)

【0005】

## 【発明の目的】

本発明者らは、PDE4 阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示されるピラゾロピリジン誘導体が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

Allowance salt, having possessed cGMP phosphodiesterase (PDE5) inhibiting activity is stated in compound and those pharmacological which are shown with (In Formula, E<sup>2A</sup> displays -NH-A<sup>1A</sup>- aryl (In basis, A<sup>1A</sup> alkylene of C1~10 or displays alkylene which is substituted.) etc which are substituted, X<sup>3A</sup> -N displays (R<sup>9A</sup>) (R<sup>10A</sup>) (In basis, R<sup>9A</sup>, R<sup>10A</sup> displays hydrogen atom, alkyl etc.) etc, Y<sup>A</sup> displays nitrogen atom etc, Z<sup>A</sup> displays nitrogen atom or displays C (R<sup>7A</sup>) (In basis, R<sup>6A</sup> displays hydrogen atom, alkyl etc.), R<sup>3A</sup> displays hydrogen atom, alkyl, cycloalkyl etc, R<sup>4A</sup> displays hydrogen atom etc.), (As for explanation of basis necessary portion was excerpted.)

[0005]

## [Objective]

these inventors in order that compound which possesses PDE4 inhibiting activity is discovered discovered fact that pyrazolo pyridine derivative which is shown with result and General Formula (I) which did diligent research achieves objective, completed this invention.

【0006】

【発明の開示】

本発明は、(1)一般式(I)

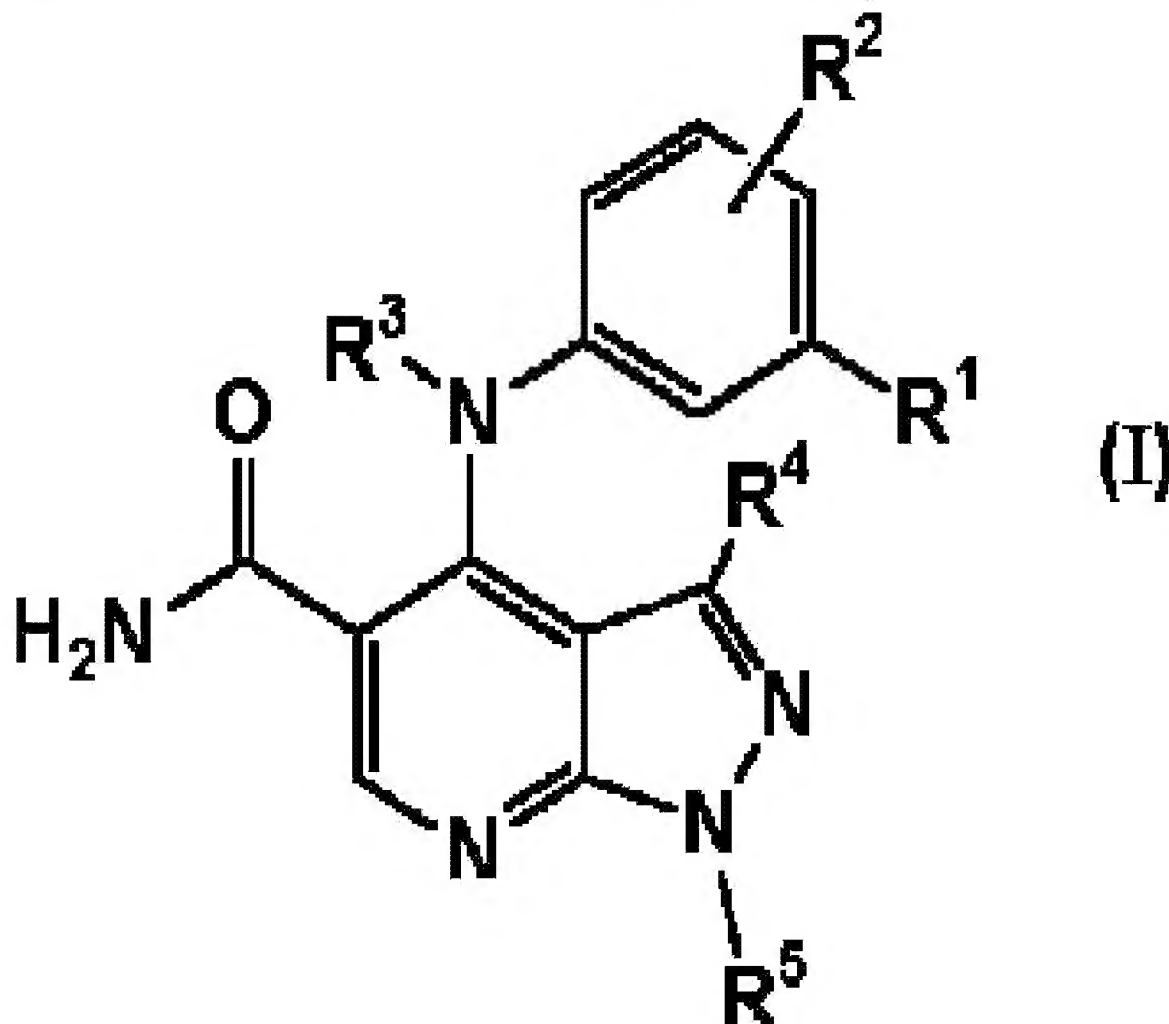
【化 4】

[0006]

[Description of the Invention]

As for this invention, (1) General Formula (I)

[Chemical Formula 4]



【0007】

(式中、R<sup>1</sup>は 1)-OR<sup>6</sup>基、2)-SR<sup>7</sup>基、3)C<sub>2</sub>~8 アルキニル基、

4)ニトロ基、

5)シアノ基、

6)水酸基または C<sub>1</sub>~8 アルコキシ基で置換された、C<sub>1</sub>~8 アルキル基、

[0007]

(In Formula, as for R<sup>1</sup> 1) -OR<sup>6</sup> basis,2) -SR<sup>7</sup> basis,3) C<sub>2</sub>~8alkynyl group,

4) nitro group,

5) cyano group,

6) It was substituted with hydroxy group or C<sub>1</sub>~8alkoxy group, C<sub>1</sub>~8alkyl group,



- 7)フェニル基、  
 8)-C(O)R<sup>8</sup>基、  
 9)-SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>基、  
 10)-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>基、  
 11)-NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>基、または  
 12)-CH=NR<sup>15</sup>基を表わし、

【0008】

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、i)水素原子、ii)C1~8 アルキル基、iii)C1~8 アルコキシ基で置換された C1~8 アルキル基、iv)トリハロメチル基、v)C3~7 シクロアルキル基、vi)フェニル基で置換された C1~8 アルキル基、または vii)1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/または 1~3 個の硫黄原子を含む 3~15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、R<sup>8</sup> は C1~8 アルキル基、フェニル基、-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> 基または -NR<sup>18</sup>NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> 基を表わし、および、R<sup>9</sup> と R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> と R<sup>12</sup> は、それぞれ独立して水素原子または C1~8 アルキル基を表わし、R<sup>12</sup> は C1~8 アルキル基を表わし、R<sup>14</sup> は C1~8 アルキル基、C1~8 アルコキシ基、または -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup> 基を表わし、R<sup>15</sup> は水酸基、C1~8 アルコキシ基、または -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> を表わし、R<sup>16</sup> と R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup> と R<sup>19</sup> と R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup> と R<sup>22</sup> および R<sup>23</sup> と R<sup>24</sup> は、それぞれ独立して水素原子、または C1~8 アルキル基を表わし、

【0009】

- R<sup>2</sup> は、  
 1)水素原子、または  
 2)C1~8 アルコキシ基を表わし、R<sup>3</sup> は、  
 1)水素原子、または  
 2)C1~8 アルキル基を表わし、

【0010】

- R<sup>4</sup> は、  
 1)水素原子、  
 2)C1~8 アルキル基、

- 7) phenyl group ,  
 8) -C ( O ) R<sup>8</sup> basis,  
 9) -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> basis,  
 10) -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> basis,  
 11) -NR<sup>13</sup>C ( O ) R<sup>14</sup> basis, or  
 12) -CH=NR<sup>15</sup> basis displaying,

[0008]

R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> 3 - 15 -member where sulfur atom of oxygen atom and/or 1~3 of nitrogen atom , 1~3 of C1~8alkyl group , or vii) 1~4 which is substituted with the C1~8alkyl group , iv) trihalomethyl group , v) C3~7cycloalkyl group , vi) phenyl group which is substituted with i) hydrogen atom , ii) C1~8alkyl group , iii) C1~8alkoxy group is included to display monocycle , two ring or tricyclic heterocyclic ring , R<sup>8</sup> C1~8alkyl group , phenyl group , -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> basis or -NR<sup>18</sup>NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> to displaybasis, and, as for R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> and R<sup>11</sup> and the R<sup>12</sup>, Respectively, becoming independent, to display hydrogen atom or C1~8alkyl group ,R<sup>14</sup> C1~8alkyl group , C1~8alkoxy group , or -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup> todisplay basis, hydroxy group , C1~8alkoxy group , or -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> to display R<sup>15</sup>, as for the R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> and R<sup>19</sup> and R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> and R<sup>22</sup> and the R<sup>23</sup> and R<sup>24</sup>, becoming independent respectively, hydrogen atom , or C1~8alkyl group displaying,

[0009]

- As for R<sup>2</sup>,  
 1) hydrogen atom , or  
 2) To display C1~8alkoxy group , as for R<sup>3</sup>,  
 1) hydrogen atom , or  
 2) C1~8alkyl group displaying,

[0010]

- As for R<sup>4</sup>,  
 1) hydrogen atom ,  
 2) C1~8alkyl group ,

3) C3~7 シクロアルキル基、

4) C3~7 シクロアルキル基で置換された C1~8 アルキル基、

5) 1~3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

6) 1~4 個の窒素原子、1~3 個の酸素原子および/または 1~3 個の硫黄原子を含む 3~15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、

#### 【0011】

R<sup>5</sup> は、

1) 水素原子、

2) C1~8 アルキル基、

3) C3~7 シクロアルキル基、

4) C3~7 シクロアルキル基で置換された C1~8 アルキル基、または

5) 以下の i)~iii) から選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表わし:

i) C1~8 アルキル基、

ii) C1~8 アルコキシ基、

iii) ハロゲン原子、

#### 【0012】

R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> で表わされる 1~4 個の窒素原子、1~3 個の酸素原子および/または 1~3 個の硫黄原子を含む 3~15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環は、以下の i)~iii) から選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよい:

i) C1~8 アルキル基、

ii) C1~8 アルコキシ基、

iii) ハロゲン原子、

iv) カルボキシ基、

v) C1~8 アルコキシカルボニル基、

vi) C2~8 アシル基、

vii) -SO<sub>2</sub>-C1~8 アルキル基、

viii) オキシ基) で示されるピラゾロピリジン誘導体、またはそれらの非毒性塩、

#### 【0013】

(2) それらの製造方法、および (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

3) C3~7cycloalkyl group ,

4) C1~8alkyl group , which is substituted with C3~7cycloalkyl group

5) With halogen atom 1 - 3 optionally substitutable phenyl group , or

6) 3 - 15 -member where sulfur atom of oxygen atom and/or 1~3 of nitrogen atom , 1~3 of 1 - 4 is included monocycle , two ring or tricyclic heterocyclic ring displaying,

#### [0011]

As for R<sup>5</sup>,

1) hydrogen atom ,

2) C1~8alkyl group ,

3) C3~7cycloalkyl group ,

4) C1~8alkyl group , which is substituted with C3~7cycloalkyl group or

5) With substituent 1 - 3 it is selected from i) ~iii) below optionally substitutable phenyl group displaying:

i) C1~8alkyl group ,

ii) C1~8alkoxy group ,

iii) halogen atom ,

#### [0012]

3 - 15 -member where sulfur atom of oxygen atom and/or 1~3 of nitrogen atom , 1~3 of 1 - 4 it is displayed with R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is included as for monocycle , tworing or tricyclic heterocyclic ring , with substituent 1 - 3 it is selected from i) ~iii) below optionally substitutable :

i) C1~8alkyl group ,

ii) C1~8alkoxy group ,

iii) halogen atom ,

iv) carboxyl ,

v) C1~8alkoxycarbonyl amino acid basis,

vi) C2~8acyl group ,

vii) -SO<sub>2</sub>-C1~8alkyl group ,

pyrazolo pyridine derivative , which is shown with viii) oxo group ) or those nontoxic salt ,

#### [0013]

(2) Those manufacturing method , and (3) it regards drug which contains those as the active ingredient .

## 【0014】

一般式(I)中、C1~8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの異性体である。

一般式(I)中、C2~8 アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。

一般式(I)中、C1~8 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。

## 【0015】

一般式(I)中、C1~8 アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基およびそれらの異性体である。

一般式(I)中、C2~8 アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基およびそれらの異性体である。

## 【0016】

本発明において、ハロゲン原子とは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。

一般式(I)中、トリハロメチル基とは、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子によってトリ置換されたメチル基である。

一般式(I)中、C3~7 シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基およびそれらの異性体である。

## 【0017】

一般式(I)中、1~4 個の窒素原子、1~3 個の酸素原子および/または 1~3 個の硫黄原子を含む 3~15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環とは、1~4 個の窒素原子、1~3 個の酸素原子および/または 1~3 個の硫黄原子を含む 5~18 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールまたはそれらが一部または全部飽和した環を表す。

## 【0018】

1~4 個の窒素原子、1~3 個の酸素原子および/または 1~3 個の硫黄原子を含む 3~15 員の単環、二環または三環式複素環アリールとして

## 【0014】

In General Formula (I), C1~8alkyl group is methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl and those isomer.

In General Formula (I), C2~8alkynyl group is ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl basis and those isomer.

In General Formula (I), C1~8alkoxy group is methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy group and those isomer.

## 【0015】

In General Formula (I), C1~8alkoxycarbonyl amino acid basis is methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, butoxy carbonyl, pentyloxy carbonyl, hexyloxy carbonyl, heptyl oxycarbonyl, octyloxy carbonyl group and those isomer.

In General Formula (I), C2~8acyl group is acetyl, propanoyl, butyryl, valeryl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl group and those isomer.

## 【0016】

Regarding to this invention, halogen atom it means chlorine, bromine, fluorine, iodine atom.

In General Formula (I), it is a methyl group which trisubstituted is done trihalomethyl group, with chlorine, bromine, fluorine, iodine atom.

In General Formula (I), C3~7cycloalkyl group is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl group and those isomer.

## 【0017】

In General Formula (I), 3 - 15 -member where sulfur atom of oxygen atom and/or 1~3 of the nitrogen atom, 1~3 of 1 - 4 is included monocycle, two ring or tricyclic heterocyclic ring, monocycle, two ring or tricyclic heterocyclic ring aryl of 5 - 18 members who include sulfur atom of oxygen atom and/or 1~3 of nitrogen atom, 1~3 of 1 - 4 or those display ring which one part or all saturated is done.

## 【0018】

for example pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, azepine, diazepine, furan, pyran, oxepin, thiophene, thia

は、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チアイン(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサアゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン環等が挙げられる。

## 【0019】

1~4 個の窒素原子、

1~3 個の酸素原子および/または 1~3 個の硫黄原子を含む 3~15 員の単環、

二環または三環式複素環で、

一部または全部飽和した環としては、

例えば、

ピロリン、

ピロリジン、

イミダゾリン、

イミダゾリジン、

ピラゾリン、

ピラゾリジン、

トリアゾリン、

トリアゾリジン、

テトラゾリン、

テトラゾリジン、

ジヒドロピリジン、

テトラヒドロピリジン、

ピペリジン、

yne (thiopyran), you can list thiepine, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, furazan, oxadiazole, oxazine, oxadiazine, oxazepine, oxa diazepine, thiadiazole, thiazine, thiadiazine, thiazepine, thia diazepine, indole, isoindole, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, isobenzothiophene, indazole, quinoline, isoquinoline, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, benzoxazole, benzothiazole, benzimidazole, benzo oxepin, benzo oxa azepine, benzo oxa diazepine, benzo thiepine, benzo thia azepine, benzo thia diazepine, benzo azepine, benzodiazepine, benzo furazan, benzo thiadiazole, benzotriazole, carbazole, acridine, dibenzofuran, dibenzothiophene ring etc 3 - 15 -member where the sulfur atom of oxygen atom and/or 1~3 of nitrogen atom, 1~3 of 1 - 4 is included as monocycle, two ring or tricyclic heterocycle aryl.

## [0019]

nitrogen atom, 1 - 4

3 - 15 -member where sulfur atom of oxygen atom and/or 1~3 of 1 - 3 is included the monocycle,

With dicyclic or tricyclic heterocycle,

As ring which one part or all saturated is done,

for example

pyrroline,

pyrrolidine,

imidazoline,

imidazolidine,

pyrazoline,

pyrazolidine,

triazoline,

triazolidine,

tetrazo phosphorus,

tetrazo lysine,

dihydropyridine,

tetrahydropyridine,

piperidine,

ジヒドロピラジン、  
 テトロヒドロピラジン、  
 ピペラジン、  
 ジヒドロピリミジン、  
 テトラヒドロピリミジン、  
 パーヒドロピリミジン、  
 ジヒドロピリダジン、  
 テトラヒドロピリダジン、  
 パーヒドロピリダジン、  
 ジヒドロアゼピン、  
 テトラヒドロアゼピン、  
 パーヒドロアゼピン、  
 ジヒドロジアゼピン、  
 テトラヒドロジアゼピン、  
 パーヒドロジアゼピン、  
 ジヒドロフラン、  
 テトラヒドロフラン、  
 ジヒドロピラン、  
 テトラヒドロピラン、  
 ジヒドロチオフェン、  
 テトラヒドロチオフェン、  
 ジヒドロチアイン(ジヒドロチオピラン)、  
 テトラヒドロチアイン(テトラヒドロチオピラン)、ジ  
 ヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、  
 ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキ  
 サゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチア  
 ザゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイ  
 ソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒ  
 ドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、  
 テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオ  
 キサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒ  
 ドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピ  
 ン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキ  
 サジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラ  
 ヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、  
 パーヒドロチアアゼピン、モルホリン、チオモ  
 ルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベ  
 ンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイ  
 ソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒ  
 ドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェ  
 ン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイ  
 ソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒ

dihydro pyrazine ,  
 [tetorohidoropirajin ]  
 piperazine ,  
 dihydro pyrimidine ,  
 tetrahydro pyrimidine ,  
 perhydro pyrimidine ,  
 dihydro pyridazine ,  
 tetrahydro pyridazine ,  
 perhydro pyridazine ,  
 dihydroazepine ,  
 tetrahydroazepine ,  
 perhydro azepine ,  
 dihydrodiazepine ,  
 [tetorahidorojiazepin ]  
 perhydro diazepine ,  
 dihydro furan ,  
 tetrahydrofuran ,  
 dihydropyran ,  
 tetrahydropyran ,  
 dihydrothiophene ,  
 [tetorahidorochofen ]  
 dihydro thia yne (dihydrothiopyran ),  
 tetrahydro thia yne ( [tetorahidorochoipiran ] ), dihydro  
 oxazole , tetrahydro oxazole , dihydro isoxazole , tetrahydro  
 isoxazole , dihydro thiazole , tetrahydro thiazole , dihydro  
 isothiazole , tetrahydro isothiazole , dihydro oxadiazole ,  
 tetrahydrooxadiazine azole , dihydro thio diazole , tetrahydro  
 thio diazole , tetrahydrooxadiazine azine , tetrahydro  
 thiadiazine , tetrahydro oxa azepine , tetrahydrooxadiazine  
 azepine , perhydro oxa azepine , perhydro oxa diazepine ,  
 tetrahydro thia azepine , tetrahydro thia diazepine , perhydro  
 thia azepine , perhydro thia diazepine , morpholine ,  
 thiomorpholine , indoline , isoindoline , dihydro benzofuran ,  
 perhydro benzofuran , dihydro isobenzofuran , perhydro  
 isobenzofuran , dihydro benzothiophene , perhydro  
 benzothiophene , dihydro isobenzothiophene , perhydro  
 isobenzothiophene , dihydro indazole , perhydro indazole ,  
 dihydro quinoline , tetrahydroquinoline , perhydroquinoline ,  
 dihydro isoquinoline , tetrahydroisoquinolyl phosphorus ,  
 [paahidoroisokinorin ] , dihydro phthalazine , tetrahydro  
 phthalazine , perhydro phthalazine , dihydro naphthyridine ,  
 tetrahydro naphthyridine , perhydro naphthyridine , dihydro

ドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

## 【0020】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。

さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S 体、 $\alpha$ 、 $\beta$  体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

## 【0021】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

## 【化 5】

quinoxaline, tetrahydro quinoxaline, perhydro quinoxaline, dihydro quinazoline, tetrahydro quinazoline, perhydro quinazoline, dihydro cinnoline, tetrahydro cinnoline, perhydro cinnoline, [jihadobenzookisazooru], you can list perhydro benzoxazole, dihydro benzothiazole, perhydro benzothiazole, dihydro benzimidazole, perhydro benzimidazole, dihydro carbazole, tetrahydro carbazole, perhydrocarbazole jp11, dihydro acridine, tetrahydro acridine, perhydroacridine, dihydro dibenzofuran, dihydro dibenzothiophene, tetrahydro dibenzofuran, tetrahydro dibenzothiophene, perhydro dibenzofuran, perhydro dibenzothiophene, dioxolane, dioxane, dithiolane, dithiane, benzo dioxane, benzo dioxane, benzo dithiolane, benzo dithiane ring etc.

## 【0020】

Regarding to this invention, if especially display it does not do, the isomer includes this entirely.

Those of straight chain and those of branched chain are included in for example alkyl group, alkoxy group and alkylene group.

Furthermore, double bond, ring, isomer in fused ring (E, Z, cis, trans isomer), isomer (R, S-isomer, al, be -compound, enantiomer, diastereomer), the optical isomer which in such as existence of asymmetric carbon possesses optical rotation (D, L, d, l-isomer), polarity body (high polarity product, low polarity product), mixture, racemic mixture of ratio of these option of equilibration compound, is included in this invention entirely with chromatograph separation.

## 【0021】

Regarding to this invention, if especially it does not refuse, way it is clear, for person skilled in the art signal

## 【Chemical Formula 5】



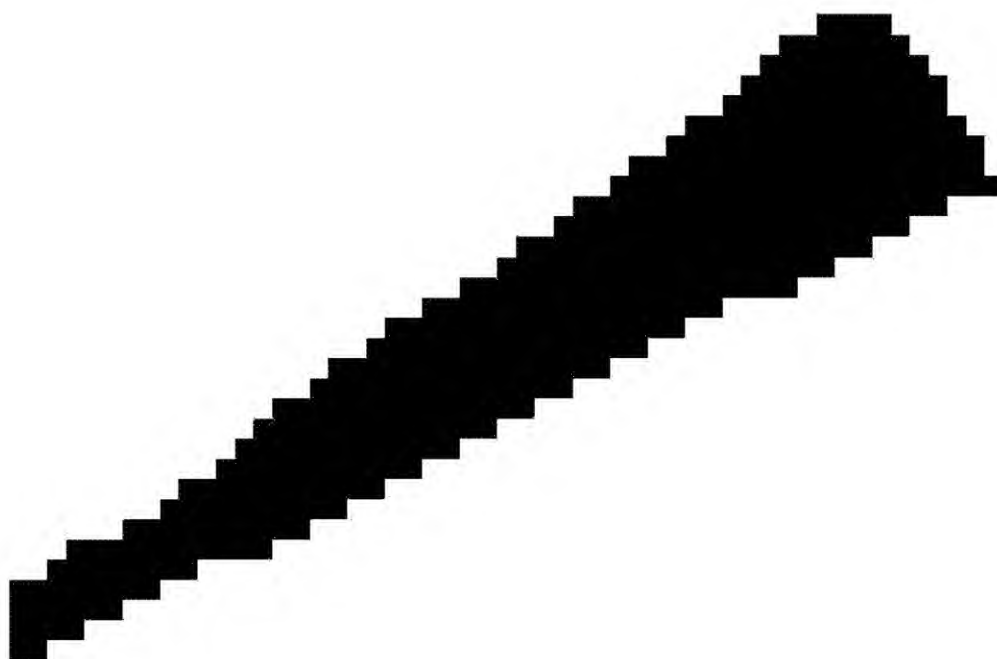
は紙面の向こう側(すなわち $\alpha$ -配置)に結合していることを表わし、

【化 6】

Having connected to other side side (Namely; $\alpha$ -arrangement) of paper surface displaying,

[Chemical Formula 6]



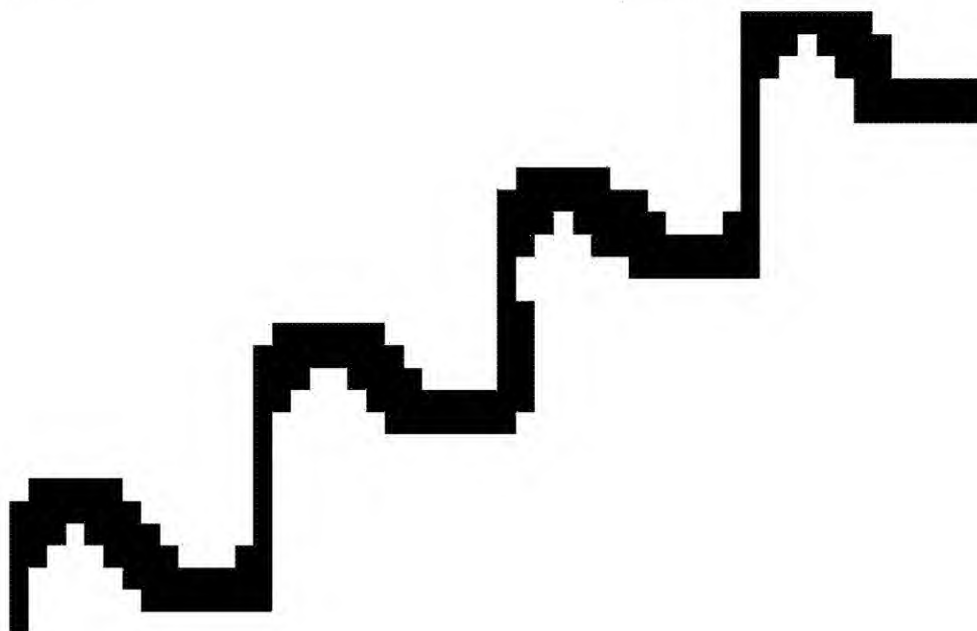


は紙面の手前側(すなわち  $\beta$  -配置)に結合していることを表わし、

【化 7】

Having connected to forward side (Namely;  $\beta$  - arrangement) of paper surface displaying,

[Chemical Formula 7]



は  $\alpha$  -,  $\beta$  -またはそれらの混合物であることを表わす。

【0022】

The;  $\alpha$  -, the;  $\beta$  - or fact that it is a mixture of those is displayed.

[0022]



一般式(I)で示される化合物は、公知の方法で非毒性の塩に変換される。

非毒性の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩、および溶媒和物等が挙げられる。

塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。

適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

#### 【0023】

酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。

適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

#### 【0024】

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。

適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒(例えば、エタノール等)のような溶媒和物が挙げられる。

#### 【0025】

一般式(I)中、 $R^1$ としては、 $-OR^6$ 基または $-SR^7$ 基であり、 $-OR^6$ 基が好ましい。

$R^6$ 基としては、C1~8アルキル基または1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/または1~3個の硫黄原子を含む3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環が好ましく、メチル基、エチル基またはピロリジンが特に好ましい。

一般式(I)中、 $R^2$ としては、水素原子が好ましい。

compound which is shown with General Formula (I) is converted to salt of nontoxic with known method .

As salt of nontoxic , you can list alkali metal salt , alkaline earth metal salt , ammonium salt , amine salt , acid addition salt , and solvent affinitive substance etc.

As for salt there is not a toxicity , water soluble ones are desirable.

As suitable salt , you can list salt of salt , ammonium salt , pharmacologically acceptable organic amine ( [ tetraethylanmoniumu ] triethylamine , methylamine , dimethyl amine , cyclopentyl amine , benzylamine , phenethylamine , piperidine , monoethanolamine , diethanolamine , tris (hydroxymethyl ) aminomethane , lysine , arginine , N- methyl -D-glucamine etc) of salt , alkaline earth metal (calcium , magnesium etc)of alkali metal (potassium , sodium etc).

#### 【0023】

As for acid addition salt it is desirable to be a nontoxic and a water solubility .

As suitable acid addition salt , you can list organic acid salt like inorganic acid salt , or acetate , lactate , tartrate , benzoate , citrate , methane sulfonate , ethane sulfonate , benzenesulfonate , toluene sulfonate , isethionate , glucuronate , gluconate like for example acetate , hydrobromide , hydroiodide , sulfate , phosphate , nitrate salt .

#### 【0024】

As for solvent affinitive substance it is desirable to be a nontoxic and a water solubility .

As suitable solvent affinitive substance , for example water , you can list solvent affinitive substance like solvent (for example ethanol etc) of alcohol .

#### 【0025】

In General Formula (I) , as  $R^{<sup>1</sup>}$  ,  $-OR^{<sup>6</sup>}$  basis or  $-SR^{<sup>7</sup>}$  in basis ,  $-OR^{<sup>6</sup>}$  basis is desirable.

As  $R^{<sup>6</sup>}$  basis , C1~8alkyl group or 3 - 15 -member where sulfur atom of the oxygen atom and/or 1~3 of nitrogen atom , 1~3 of 1 - 4 is included monocycle , two ring or tricyclic heterocyclic ring isdesirable , methyl group , ethyl group or pyrrolidine especially is desirable.

In General Formula (I) , as  $R^{<sup>2</sup>}$  , hydrogen atom is desirable.

一般式(I)中、 $R^3$ としては、水素原子が好ましい。

一般式(I)中、 $R^4$ としては、C1~8アルキル基またはシクロアルキル基が好ましく、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチル基が特に好ましい。

一般式(I)中、 $R^5$ としては、C1~8アルキル基、C3~7シクロアルキル基またはフェニル基が好ましく、メチル、エチル、プロピル、またはブチル基が特に好ましい。

【0026】

一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-A)

【化 8】

In General Formula (I), as  $R^{<sup>3</sup>}$ , hydrogen atom is desirable.

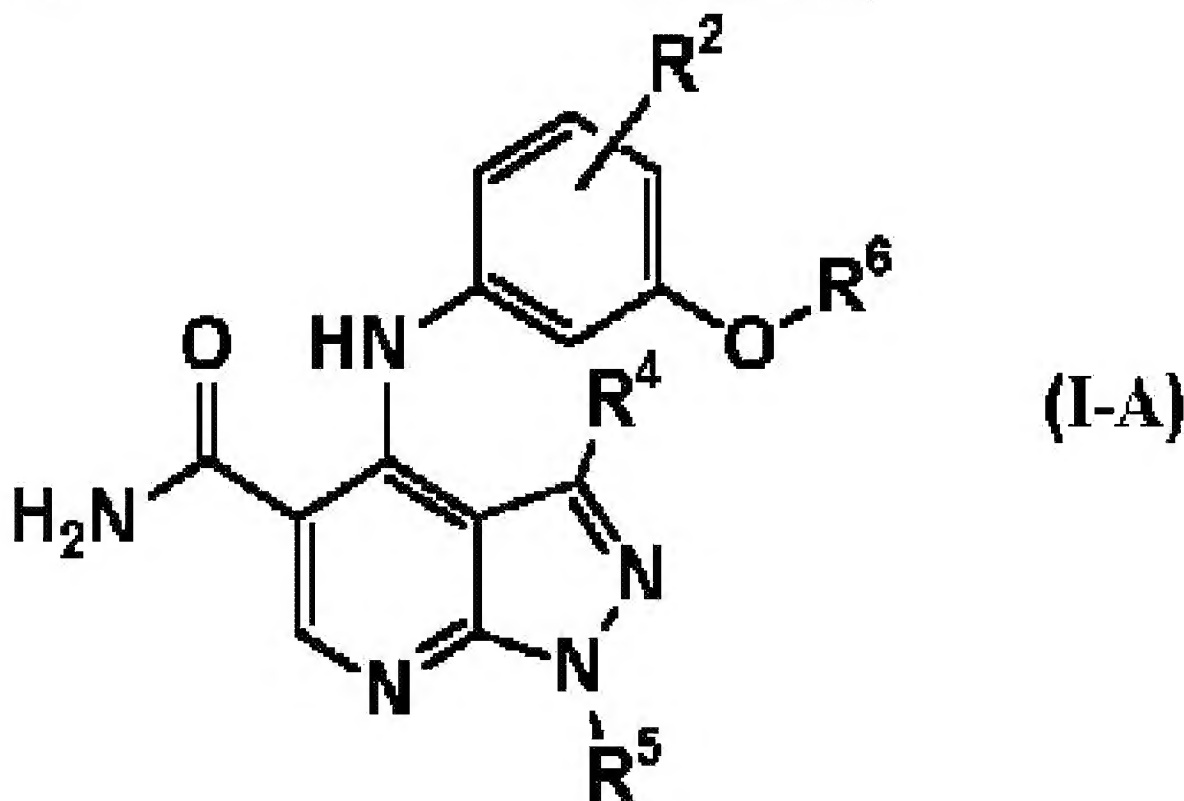
In General Formula (I), as  $R^{<sup>4</sup>}$ , C1~8alkyl group or cycloalkyl group is desirable, methyl, ethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl group especially is desirable.

In General Formula (I), as  $R^{<sup>5</sup>}$ , C1~8alkyl group, C3~7cycloalkyl group or aralkyl group phenyl group is desirable, the methyl, ethyl, propyl, or butyl group especially is desirable.

[0026]

Among compound which are shown with General Formula (I), as desirable compound, General Formula (I-A)

[Chemical Formula 8]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、または

【0027】

一般式(I-B)

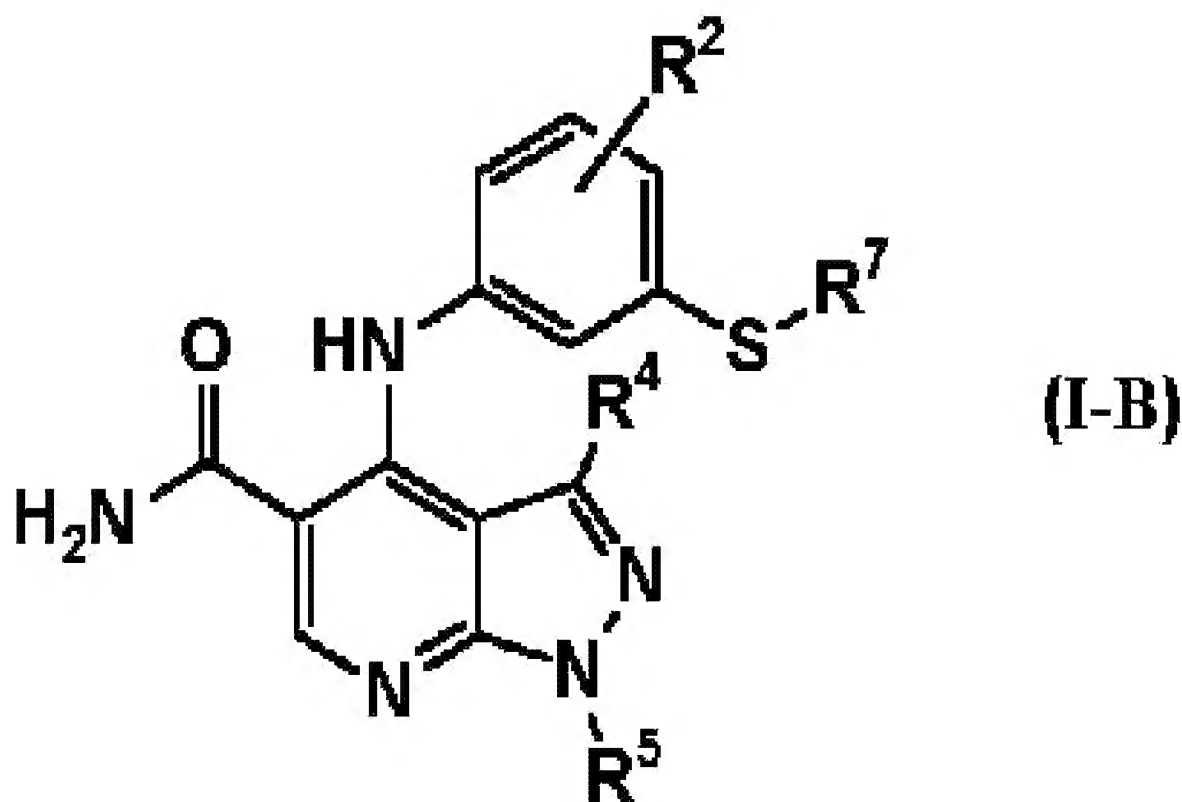
【化 9】

(In Formula, all signal display same meaning as description above.) Or

[0027]

General Formula (I-B)

[Chemical Formula 9]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

【0028】

本発明の具体的な化合物として、表 1~10 で示される化合物、実施例の化合物、それらの非毒性塩、酸付加塩および溶媒和物塩が挙げられる。

なお、以下の各表中、Me はメチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、i-Pr はイソプロピル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0029】

【表 1】

You can list compound which is shown with (In Formula, all signal display same meaning as description above. ).

[0028]

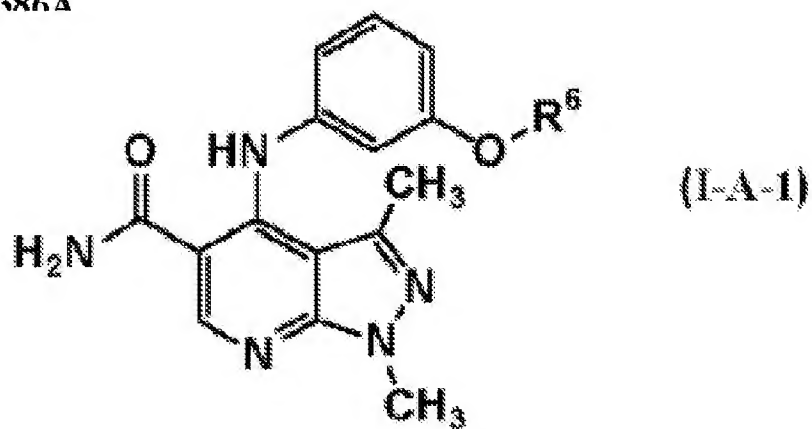
As exemplary compound of this invention , you can list those nontoxic salt , acid addition salt and solvent affinitive substance salt of compound , of compound , Working Example which is shown with Table 1 ~10.

Furthermore, each in the table , Me below displays methyl group , Et displays ethyl group , i- Pr displays isopropyl group , other signal display thesame meaning as description above.

[0029]

[Table 1 ]

表 1



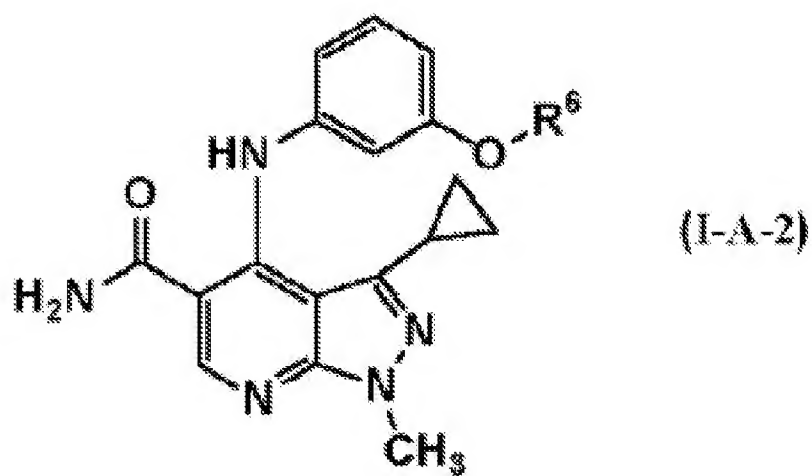
No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

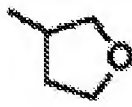
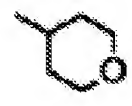

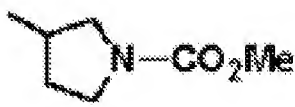



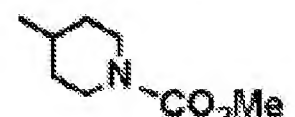

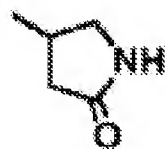






【0030】

[0030]

【表 2】

[Table 2 ]



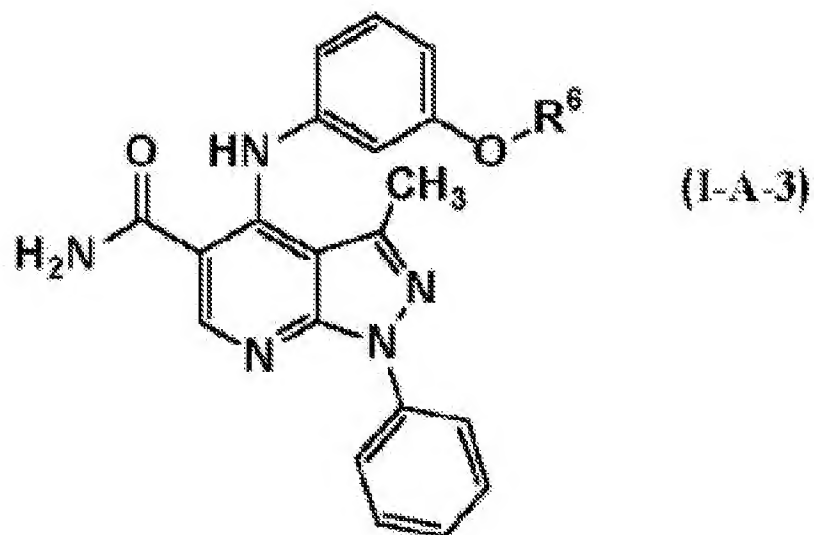
No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

**【0031】**

[0031]

**【表 3】**

[Table 3 ]



-1-23

No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

7,296)

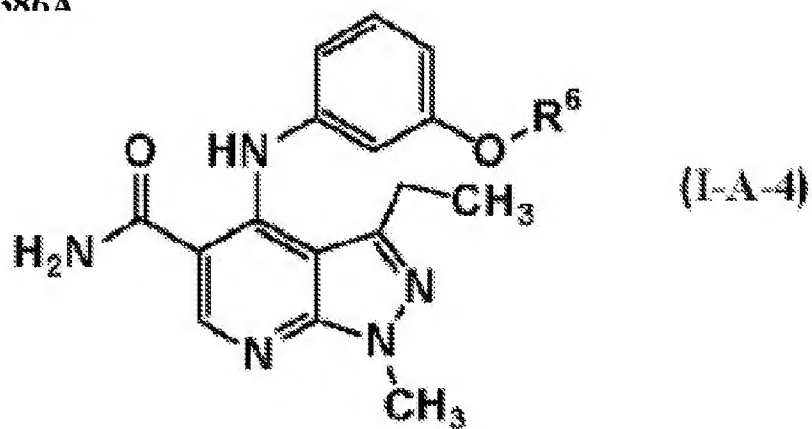


【0032】

[0032]

【表 4】

[Table 4]



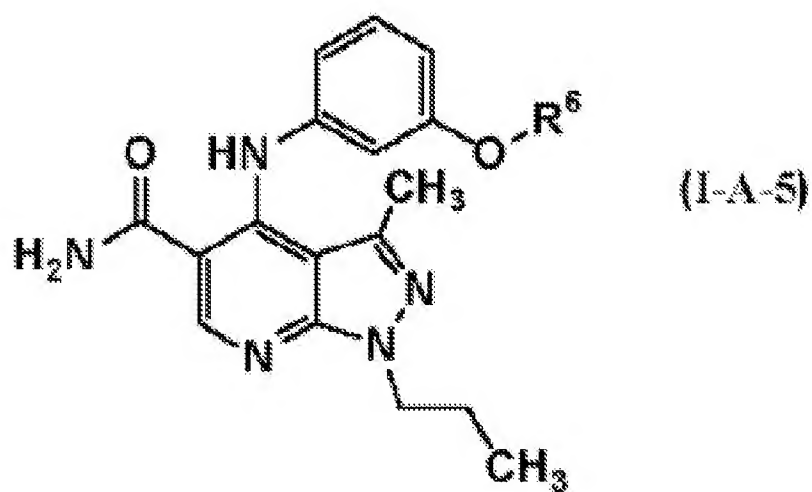
No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0033】

[0033]

【表 5】

[Table 5 ]



No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

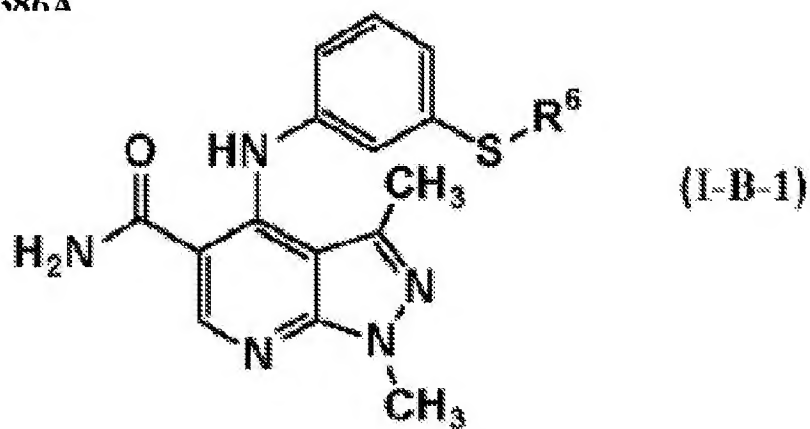
【0034】

[0034]

【表 6】

[Table 6 ]

表 6



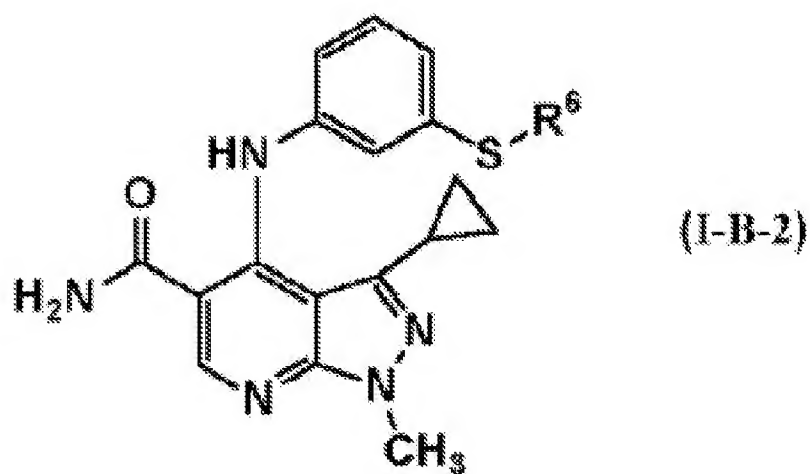
No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

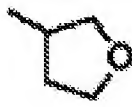
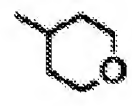

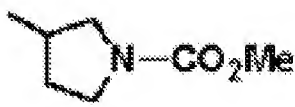



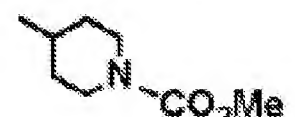

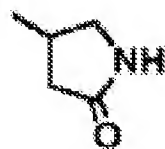






【0035】

[0035]

【表 7】

[Table 7 ]



No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

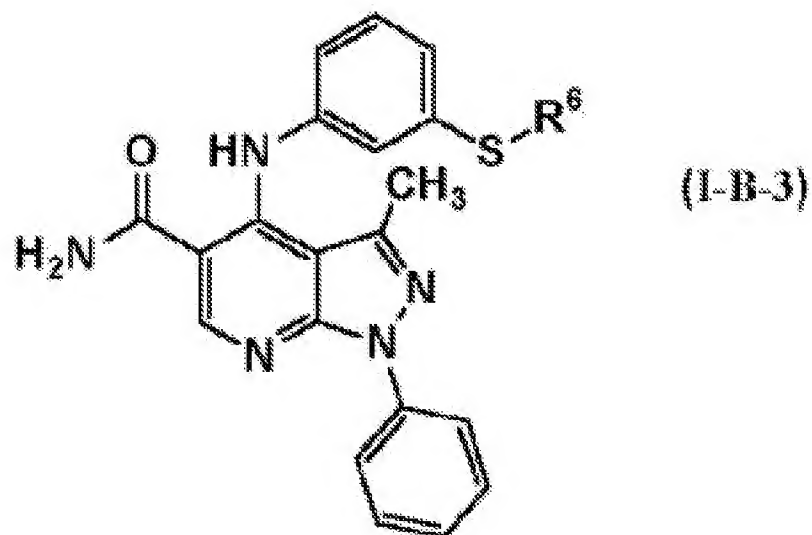


【0036】

[0036]

【表 8】

[Table 8 ]



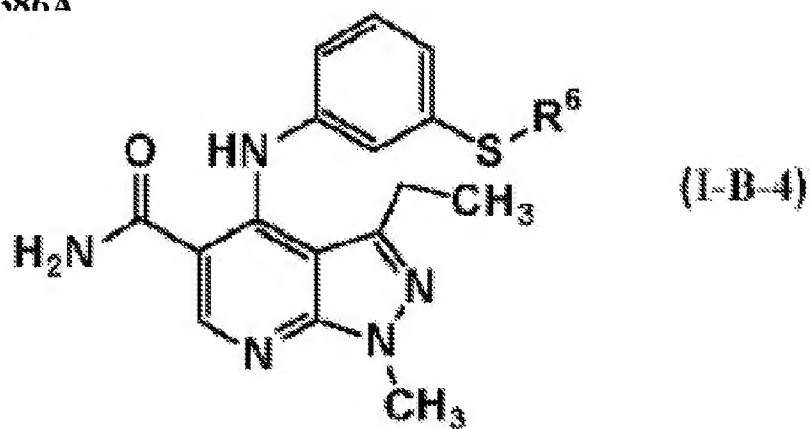
No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0037】

[0037]

【表 9】

[Table 9 ]



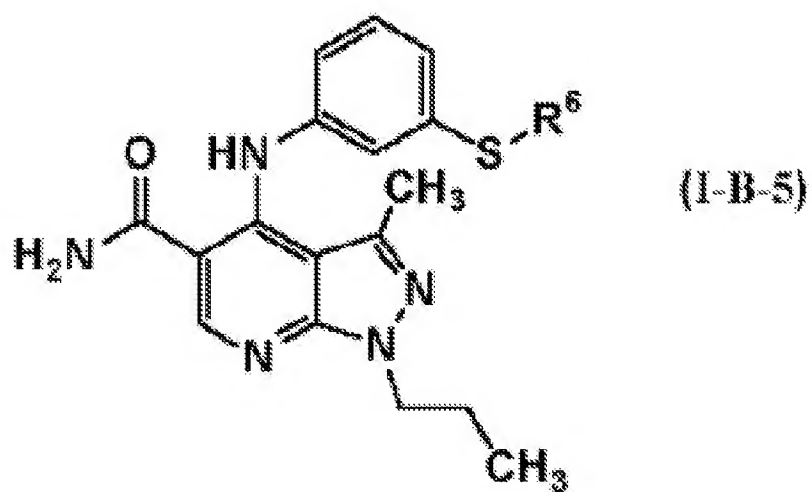
No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	


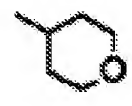
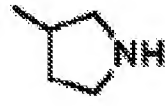
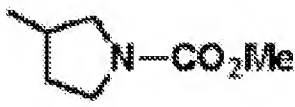



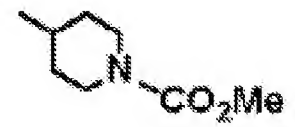

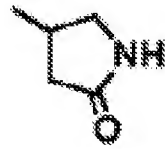

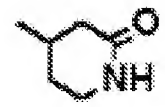
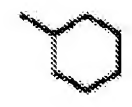

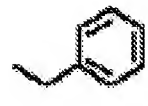

**【0038】**

[0038]

**【表 10】**

[Table 10 ]



No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0039】

【本発明化合物の製造方法】一般式(I)で示される化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造できる。

[1]一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 $R^3$ が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式(IA)

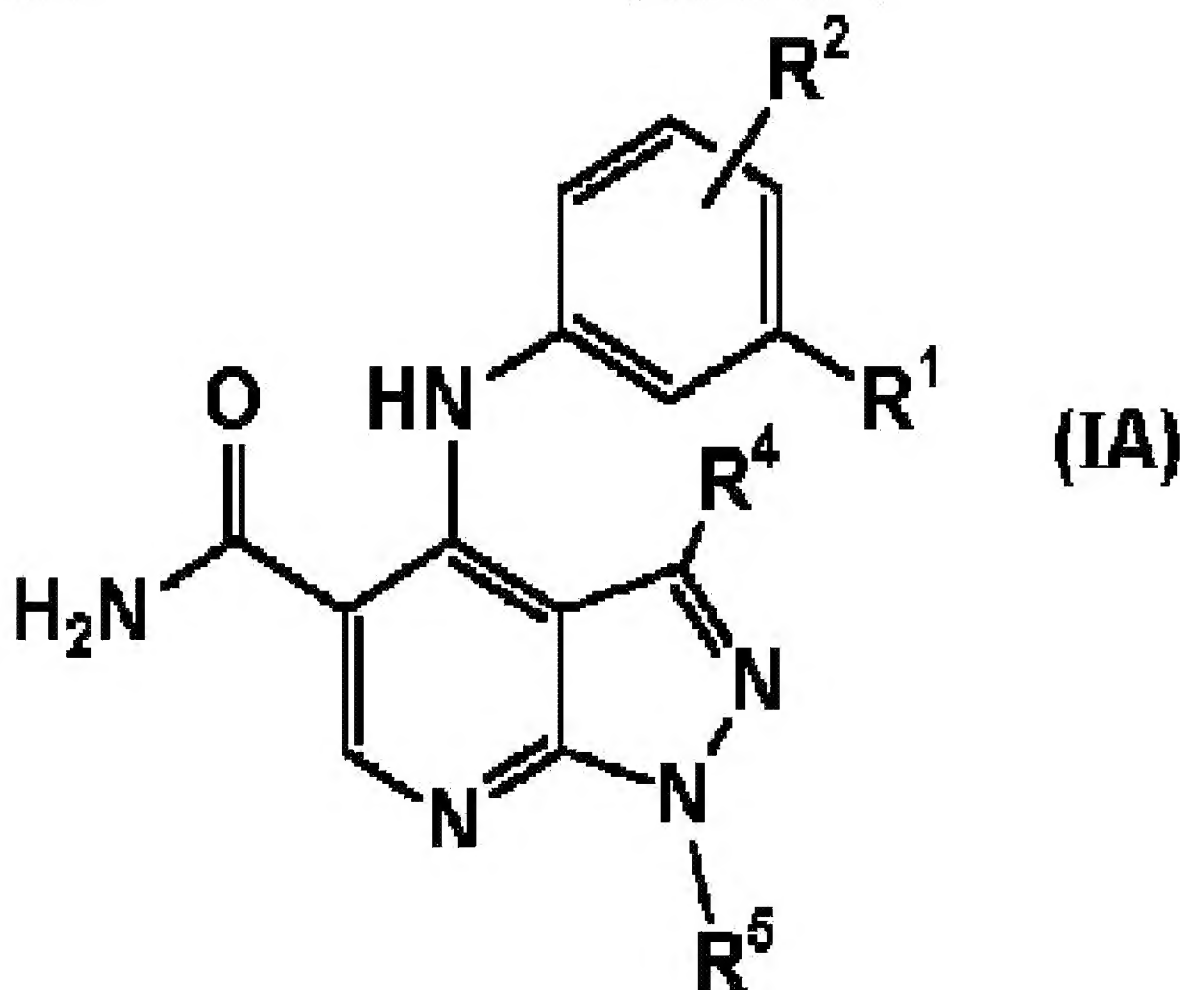
【化 10】

[0039]

It can produce compound which is shown with {manufacturing method of the compound of this invention } General Formula (I ), with the method which is stated in method or Working Example below.

Among the compound of this invention which are shown with [1] General Formula (I ), compound , namely, General Formula where  $R^3$  displays hydrogen atom (IA )

[Chemical Formula 10 ]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

【0040】

一般式(IA)で示される化合物は、一般式(II)

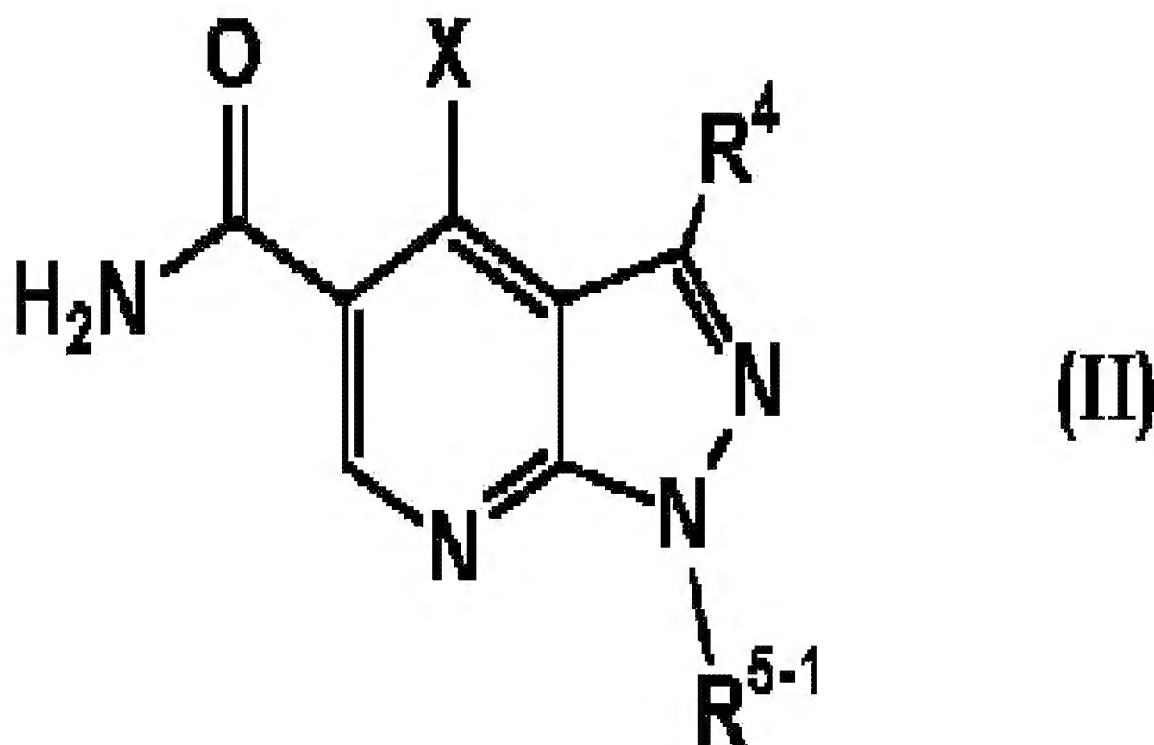
【化 11】

It can produce compound which is shown with (In Formula, all signal display same meaning as description above. ), with method below.

[0040]

As for compound which is shown with General Formula (IA ), General Formula (II )

[Chemical Formula 11 ]



(式中、Xはハロゲン原子を表わし、 $R^{1-1}$  および  $R^{5-1}$  はそれぞれ  $R^1$  および  $R^5$  と同じ意味を表わすが、 $R^{1-1}$  および  $R^{5-1}$  によって表わされる基に含まれる水酸基、チオール基、アミノ基またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(III)

compound and general formula which are shown with (In Formula, X displays halogen atom,  $R^{1-1}$  and  $R^{5-1}$  display same meaning as respective  $R^1$  and  $R^5$ , but hydroxy group, thiol group, amino group or carboxyl group which is included in group which is displayed with  $R^{1-1}$  and  $R^{5-1}$  when protection is necessary, are protected. Other signal display same meaning as description above. )

(III)

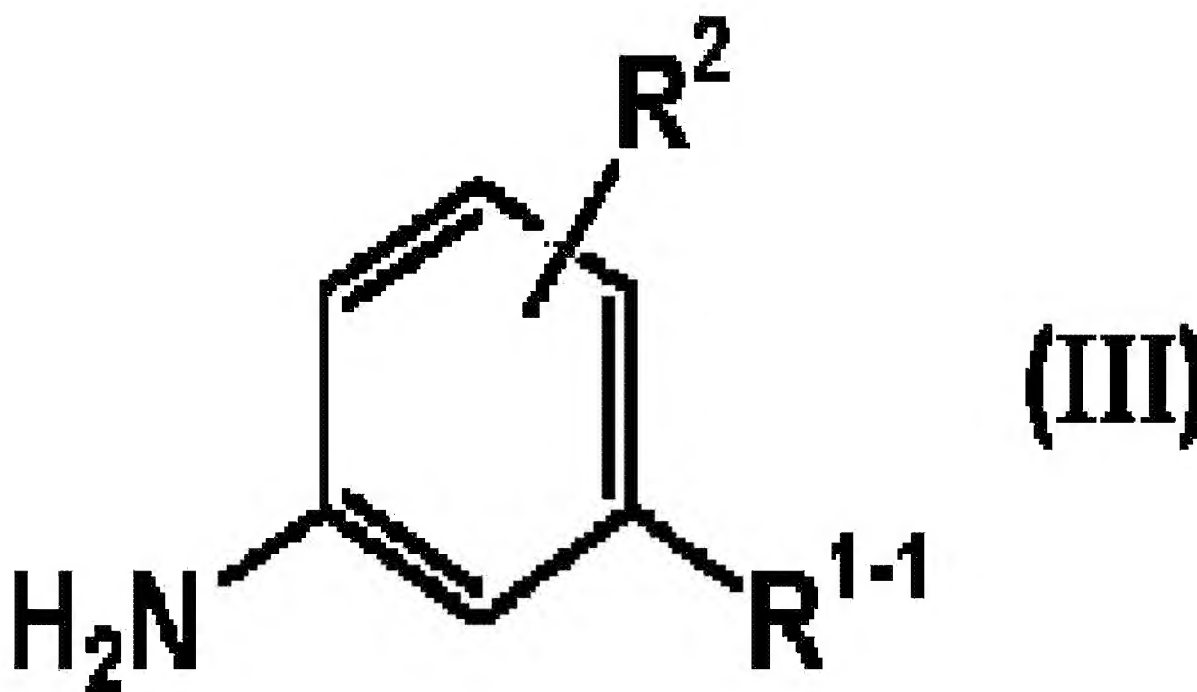
【0041】

[0041]

【化 12】

[Chemical Formula 12]





(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0042】

一般式(II)で示される化合物と一般式(III)で示される化合物の反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン等)中、塩基(トリエチルアミン、ピリジン等)の存在下または非存在下、0~還流温度で反応させることにより行なわれる。

【0043】

保護基の脱保護反応は以下の方法によって行うことができる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、(1)アルカリ加水分解、(2)酸性条件下における脱保護反応、(3)加水素分解による脱保護反応、(4)シリル基の脱保護反応等が挙げられる。

【0044】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジ

メチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン等)中、塩基(トリエチルアミン、ピリジン等)の存在下または非存在下、0~還流温度で反応させることにより行なわれる。

[0042]

Reaction of compound which is shown with compound and general formula (III) which are shown with General Formula (II) with public knowledge, is done in for example inactive organic solvent (dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran, acetonitrile, dioxane etc), under existing of base (triethylamine, pyridine etc) or under absence, by reacting with 0 - reflux temperature.

[0043]

To do with method below it is possible deprotection reaction of protecting group.

deprotection reaction of protecting group of carboxyl group, hydroxy group, amino group or thiol group is known well, can list deprotection reaction etc of deprotection reaction, (4) silyl group with deprotection reaction, (3) hydrogenolysis in under for example (1) alkali hydrolysis, (2) acidic condition.

[0044]

When these method are explained concretely,

With (1) alkali hydrolysis deprotection reaction is done with temperature of 0 - 40 deg C in for example organic solvent

オキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~40 deg Cの温度で行なわれる。

#### 【0045】

(2)酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、0~100 deg Cの温度で行なわれる。

#### 【0046】

(3)加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200 deg Cの温度で行なわれる。

#### 【0047】

(4)シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40 deg Cの温度で行なわれる。

#### 【0048】

また、カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、t-ブチル基、ベンジル基が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

(methanol, tetrahydrofuran, dioxane etc), hydroxide of alkali metal (sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide etc), hydroxide of alkaline earth metal (barium hydroxide, calcium hydroxide etc) or carbonate (sodium carbonate, potassium carbonate etc) or making use of aqueous solution or these mixture.

#### 【0045】

deprotection reaction under (2) acid condition, in for example organic solvent (methylene chloride, chloroform, dioxane, ethylacetate, anisol etc), organic acid (acetic acid, trifluoroacetic acid, methane sulfonic acid etc), or the inorganic acid (hydrochloric acid, sulfuric acid etc) or in mixture (hydrogen bromide /acetic acid etc) of these, is done with temperature of 0 -100 deg C.

#### 【0046】

With (3) hydrogenolysis deprotection reaction, in for example solvent (ether (tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane, diethyl ether etc), alcohol (methanol, ethanol etc), benzene system (benzene, toluene etc), ketone (acetone, methylethyl ketone etc), nitrile system (acetonitrile etc), amide type (dimethylformamide etc), water and ethylacetate, acetic acid or mixed solvent etc of those 2 or more) and under existing of the catalyst (palladium -carbon, palladium black, palladium hydroxide, platinum oxide, raney nickel etc), under hydrogen atmosphere under ambient pressure or pressurization or under ammonium formate existing, is done with temperature of 0 -200 deg C.

#### 【0047】

deprotection reaction of (4) silyl group is done with temperature of 0 - 40 deg C in organic solvent (tetrahydrofuran, acetonitrile etc) which can mix with for example water, making use of [tetorabuchiranmoniumufuruoraido].

#### 【0048】

In addition, you can list for example methyl group, ethyl group, t-butyl group, benzyl group as protecting group of carboxyl group.

As protecting group of hydroxy group, for example methoxymethyl group, 2- tetrahydropyranyl basis, you can list t-butyl dimethyl silyl group, t-butyl diphenylsilyl group, acetyl group, benzyl group.

As protecting group of amino group, for example [benjiruokishikaruboniru] basis, t-butoxycarbonyl jp11 basis and trifluoroacetyl basis, you can list 9 -fluorenyl methoxycarbonyl group.

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メキシベンジル基、メキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、ジフェニルメチル基、アセチル基が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。

例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

【0049】

[2]一般式(I)で示される化合物のうち、 $R^3$ がC1~8アルキル基を表わす化合物、すなわち、一般式(II)

【化13】

As protecting group of thiol group, for example benzyl group, methoxy benzyl group, methoxymethyl group, 2-tetrahydropyranyl basis, you can list diphenylmethyl group, acetyl group.

As protecting group of carboxyl group, hydroxy group, amino group or thiol group, in addition to inscribing, easily and if it is a basis which selectively removal it is possible, especially it is not limited.

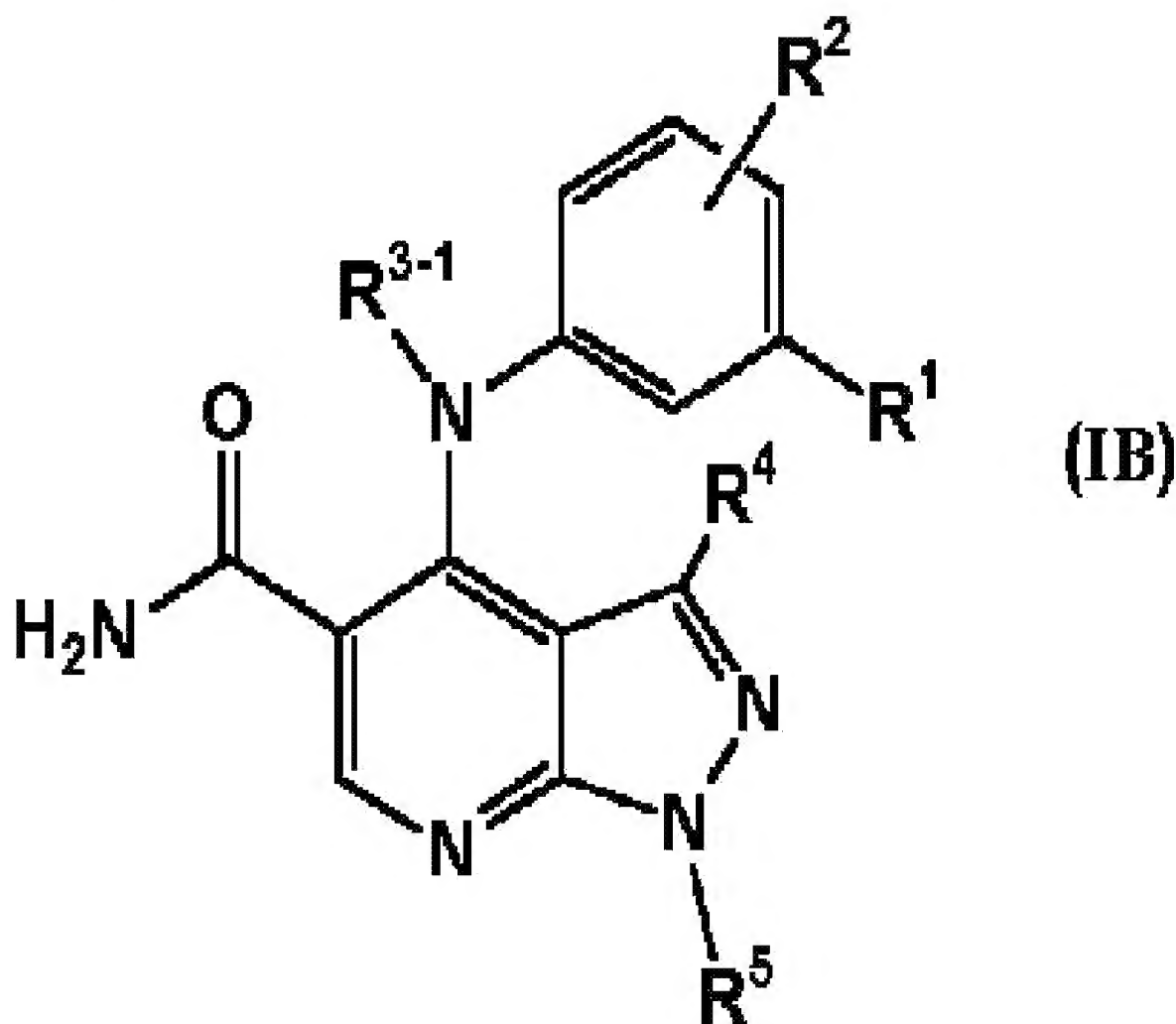
It can use those which are stated in for example T.W.Greene, protective groups in Organic Syntheses thesis, Wiley, New York, 1991.

As for it is to be able to understand easily in person skilled in the art the compound of this invention which is made objective, but by using properly these deprotection reaction, can be reproduced easily.

[0049]

Among compound which are shown with [2] General Formula (I), compound, namely, General Formula where  $R^{3\text{sup>3</sup>}}$  displays C1~8alkyl group (II)

[Chemical Formula 13]



(式中、 $R^{3-1}$  は C1~8 アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下の方法によって製造することができる。

【0050】

一般式(IB)で示される化合物は、前記の一般式(II)で示される化合物を一般式(III)で示される化合物と反応させて得られる化合物と、一般式(I V)

【化 14】

It can produce compound which is shown with (In Formula,  $R^{3-1}$  displays C1~8alkyl group, other signal displays same meaning as description above.) with method below.

[0050]

As for compound which is shown with General Formula (IB), reacting with the compound which is shown compound which is shown with aforementioned General Formula (II) with general formula (III) compound and General Formula which are acquired(IV)

[Chemical Formula 14]



(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0051】

一般式(II)で示される化合物を一般式(III)で示される化合物と反応させて得られる化合物と、一般式(IV)で示される化合物との反応は公知である。

例えば、不活性有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン、トルエン等)中、塩基(炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化銀等)の存在下、0~還流温度で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は上記の方法と同様に行うことができる。

【0052】

出発原料として用いる一般式(II)、(III)および(IV)で示される化合物は、公知の方法により製造することができるか、あるいは市販されている化合物である。

例えば、一般式(II)で示される化合物は反応工程式 1 で示す方法により製造することができる。

【0053】

【化 15】

Reacting, furthermore to attach on deprotection reaction of according to need protecting group, it can produce compound which is shown with (signal in Formula displays same meaning as description above.) due to especially.

[0051]

Reacting with compound which is shown compound which is shown with General Formula (II) with general formula (III) reaction with compound which is acquired and compound which is shown with General Formula (IV) is public knowledge.

It is done in for example inactive organic solvent (dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, chloroform, methylene chloride, tetrahydrofuran, acetonitrile, dioxane, toluene etc) and under existing of base (potassium carbonate, calcium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, silver oxide etc), by reacting with 0 - reflux temperature.

To do in same way as above-mentioned method it is possible the deprotection reaction of protecting group.

[0052]

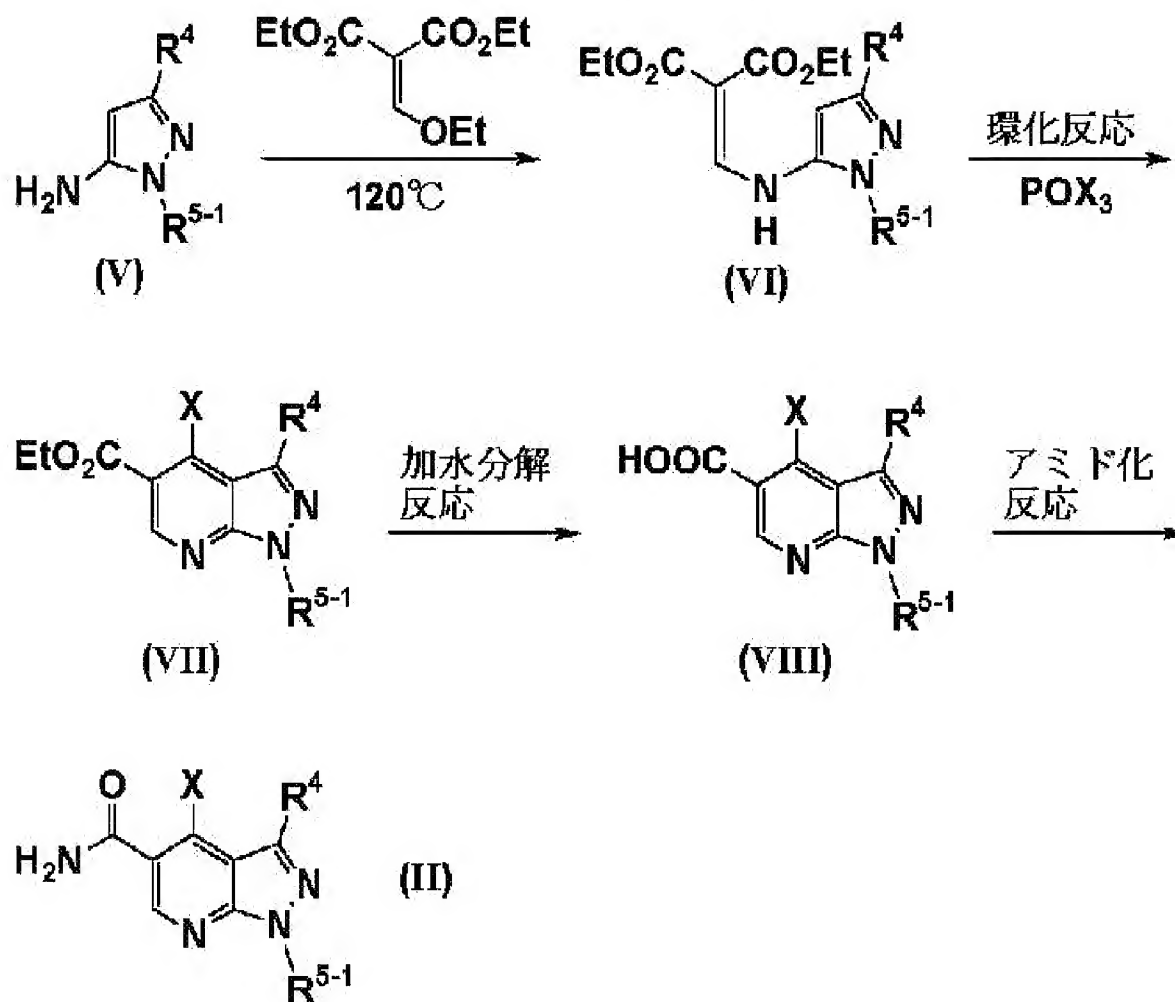
General Formula which it uses as starting material (II), it can produce compound which is shown with (III) and (IV) V), with known method, or or it is a compound which is marketed.

It can produce compound which is shown with for example General Formula (II) with the method which is shown with reaction step scheme 1.

[0053]

[Chemical Formula 15]

## 反応工程式 1



反応工程式中、Et はエチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0054】

反応工程式中、一般式(V)で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。

精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつか

In reaction step scheme, Et displays ethyl group, other signal displays same meaning as description above.

[0054]

In reaction step scheme, compound which is shown with General Formula (V) is public knowledge, or it can produce easily or with known method.

At time of each reacting in this specification, as for reaction product it can refine high performance liquid chromatography fee, thin layer chromatography, which uses distillation, silica gel or magnesium silicate in under conventional purification means, for example ambient pressure or under vacuum or [karamukuromatografii] or with washing and the recrystallization or other method.

It is possible each every reaction as for to refine and, it

の反応終了後に行なってもよい。

【0055】

【薬理効果】一般式(I)で示される本発明化合物が PDE4 阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

インビトロ(in vitro)酵素アッセイ

[実験方法]U937 細胞(ヒト単球由来)を 10%ウシ胎児血清を含む RPMI1640 培地中で培養した。

U937 細胞を回収し、20mM トリス塩酸(Tris-HCl) [pH8.0, PMSF(1mM), ロイペプチン(leupeptin)(1  $\mu$ g/ml), ペプスタチン A(pepstatin A)( $\mu$ g/ml)] 中でホモジナイズした。

遠心分離(15,000rpm で 10 分間)後、上清を回収し、0.45  $\mu$ m のフィルターでろ過した。

サンプルを MonoQ(ファルマシア社製、強陰イオン交換カラム)カラムに載せ、NaCl の 0-0.8M の濃度勾配で溶出した。

10  $\mu$ M ロリプラム(rolipram:PDE4 選択的阻害剤)により PDE 活性の消失した画分を回収し、PDE4 阻害活性を測定するための酵素液として使用した。

【0056】

酵素活性測定は、以下の方法で行なった。

80  $\mu$ l の希釈酵素液(0.1mg/kg ウシ血清アルブミン含有リン酸バッファー(pH7.4)、10  $\mu$ l の本発明化合物液(10%DMSO)および 10  $\mu$ l の  $^3$ H-cAMP (20,000cpm, 10  $\mu$ M)[MgSO<sub>4</sub>(100mM)およびウシ血清アルブミン(1mg/ml)を含むイミダゾールバッファー(100mM, pH7.5)]を混合し、室温で 30 分間インキュベートした。2.5 分間電子レンジ処理し反応を停止させた。遠心(2,000rpm で 1 分間)後、10  $\mu$ l のヘビ毒(snake venom)(1mg/ml, シグマ社製、商品番号 V7000)を加え、室温で 30 分間インキュベートした。上清 50  $\mu$ l をアルミナカラム(100  $\mu$ l)に載せ、80  $\mu$ l の 0.005N 塩酸で溶出し、溶出液の放射活性を測定した。)

【0057】

本発明化合物の PDE4 阻害活性率を以下の式より算出した。

PDE4 活性阻害率(%)=(1-本発明化合物存在下の放射活性/本発明化合物非存在下の放射活性)×100

is possible to do however many reaction termination later.

[0055]

the compound of this invention which is shown with {pharmacological effect } General Formula (I) having PDE 4inhibiting activity was proven with experiment below.

in-vitro (invitro) enzyme assay

[experimental method ] U937cell (human monocyte derivation) culture was done in RPMI1640 culture medium which includes 10%fetal calf serum .

U937cell it recovered, homogenizing did in 20 mM tris hydrochloric acid (Tris-HCl) [pH 8.0, PMSF (1 mM), leupeptin (leupeptin) (1; $\mu$ g/ml), pepstatin A (pepstatin A) ( $\mu$ g/ml) ].

After centrifugal separation (With 15,000 rpm 10 min ), supernatant it recovered, filtered with filter of 0.45 $\mu$ m .

It placed sample in MonoQ (Pharmacia make and strong anion exchange column ) column , liquated with concentration gradient of 0 - 0.8 M of NaCl.

fraction where PDE activity disappears with 10; $\mu$ M rolipram (rolipram:PDE 4selective inhibitor) it recovered, it used as enzyme solution in order to measure PDE 4inhibiting activity .

[0056]

It did enzyme activity measurement , with method below.

Dilution enzyme solution of 80; $\mu$ l (0.1 mg/kg bovine blood serum albumin content phosphate buffer (pH 7.4 ), the compound of this invention liquid of 10; $\mu$ l (10% DMSO ) and it mixed <sup>3</sup>H-cAMP (20,000 cpm , 10; $\mu$ M ) [MgSO<sub>4</sub> (100 mM ) and imidazole buffer which includes bovine blood serum albumin (1 mg/ml ) (100 mM , pH 7.5 ) ] of 10; $\mu$ l , 30 min incubate did with room temperature . 2.5 min microwave oven it treated and stopped reaction. After centrifugation (With 2,000 rpm 1 minute ), including snake venom (snake venom ) (1 mg/ml , Sigma Chemical Co. make, product number V7000 ) of 10; $\mu$ l , 30 min incubate it did with room temperature . It placed supernatant 50; $\mu$ l in alumina column (100; $\mu$ l ), liquated with 0.005 Nhydrochloric acid of 80; $\mu$ l , measured radioactivity of eluate . )

[0057]

PDE 4inhibiting activity ratio of the compound of this invention was calculated from formula below.

PDE 4activity inhibition ratio (%) = (1 -the compound of this invention radioactivity under radioactivity /the compound of this invention absence under existing) X 100



【0058】

IC<sub>50</sub> 値はPDE4 活性を50%阻害する本発明化合物濃度として、各化合物について算出した。

実験結果を表 11 に示す。

【0059】

【表 11】

## 表 11

[0058]

IC<sub>50</sub> value calculated 50% inhibition is done PDE 4activity as the compound of this invention concentration which, concerning each compound .

experimental result is shown in Table 11 .

[0059]

[Table 11 ]

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.004
1 ( 3 6 )	0.003
1 ( 3 8 )	0.010

【0060】

【毒性】一般式(I)で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

【0061】

【医薬品への適用】本発明化合物は、PDE4 阻害活性を有することで、炎症性疾患(喘息、閉塞性肺疾患、敗血症、腎炎、肝炎等)、糖尿病性疾患、アレルギー性疾患(アレルギー性鼻炎、アレ

[0060]

toxicity of the compound of this invention which is shown with {toxicity } General Formula (I) being low ones in unusual , is thought that it is fully safe in order touse as pharmaceutical .

[0061]

{Application to drug } the compound of this invention is thought that by fact that it possesses PDE 4inhibiting activity ,inflammatory disease (asthma , occlusive lung disorder , blood poisoning and nephritis , hepatitis etc),



ルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等)、自己免疫疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病、リュウマチ、乾癬、多発性硬化症、膠原病等)、骨粗しょう症、肥満症、抗うつ、パーキンソン病、虚血再かん流障害、白血病等の予防および/または治療に有用であると考えられる。

#### 【0062】

本発明で用いる一般式(I)で示される化合物、その非毒性の塩、またはその溶媒和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mg から 1000mg の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mg から 100mg の範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

#### 【0063】

一般式(I)で示される化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解

diabetic disorder, allergy disease (allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, endogenous eczema etc), autoimmune disease (ulcerative colitis, Crohn's disease, [ryuumachi], psoriasis, multiple sclerosis, collagen disease etc), it is useful in osteoporosis, obesity, antidepressant, Parkinson's disease, ischaemia re-cans style disorder, leukemia or other prevention and/or treatment.

#### 【0062】

To use salt, or solvent affinitive substance of nontoxic of compound, which is shown with General Formula (I) which is used with this invention with the above-mentioned objective, usually, it is prescribed to generalized or the localized, in form of oral or parenteral.

different, from 1 mg in range of 1000 mg, several times oral dosage is done from 1 day one time usually, per adult one person, concerning one time, as for dose, by age, body weight, disease, remedial effect, administration method, process time etc or, from 1 mg in range of 100 mg, several times parenteral administration (preferably, intravenous administration) from 1 day one time or per adult one person, concerning the one time?, Or from 1 day 1 hour in range of 24 hours infusion it is done in the intravenous.

Of course as before inscribed, because variation it does dose, with various condition, at quantity which is less than above-mentioned dose in case of sufficient it is and, in addition exceeding range, unnecessary case it is.

#### 【0063】

When prescribing compound which is shown with General Formula (I), it is used as solid composition, liquid composition and other composition for oral dosage and injectable, external preparation, suppository etc for parenteral administration.

tablets, pill, capsules, powder, granule etc is included in solid composition for oral dosage.

hard capsule and soft capsule are included in capsules.

One or active substance above that, one inert diluent, for example lactose, mannitol, glucose, [hidorokishipupiruseruroosu], microcrystalline cellulose, starch, poly vinyl pyrrolidone chain, sodium metasilicate aluminate magnesium is mixed at least regarding solid composition a this way.

composition, following to conventional method, may contain solubilizer like the stabilizer, glutamic acid or aspartic acid like disintegrating agent, lactose like lubricant, fiber element calcium glycolate \* like additive, for example amount of magnesium stearate \*\* other than inert diluent.

補助剤を含有していてもよい。

錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよい、また 2 以上の層で被覆していてもよい。

さらにゼラチンのような吸収される物質のカプセルも包含される。

#### 【0064】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。

このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤(例えば、精製水、エタノール)に含有される。

この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。

この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。

スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

#### 【0065】

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性および/または非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。

水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。

非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80(登録商標)等がある。

magnesium stearate \*\* other than inert diluent .

tablet or pill sucrose , gelatin ,  
[hidorokishipuropiruseruroosu ], sheath has been allowed to have done with film of  
[hidorokishipuropirumechiruseruroosufutareeto ] or other gastric or enteric substance substance in accordance with necessary and, in addition sheath it is possible to have done at layer of 2 or more .

Furthermore it seems like gelatin , also capsule of substance which can be absorbed is included.

#### [0064]

liquid composition for oral dosage includes pharmaceutically acceptable emulsifier , solution agent , syrup , elixir etc.

Regarding liquid composition a this way , one or active substance above that , it is contained in inert diluent (for example purified water , ethanol ) which is used generally.

this composition may contain auxiliary agent , sweetener , flavor agent , fragrance , antiseptic like humectant , suspension other than inert diluent .

As other composition for oral dosage , one or including active substance above that , spray which formulation is done is included by that itself known method .

this composition , may contain isotonic agent like buffer , for example sodium chloride , sodium citrate or kind of citric acid which gives stabilizer and isotonicity like sodium hydrogen sulfite other than the inert diluent .

manufacturing method of spray is stated in detail in for example U.S. Patent 2, 868, 691 number and the same No. 3, 095, 355 number.

#### [0065]

solution agent , suspension , emulsifier of aqueous and/or nonaqueous of sterile is included with this invention as the injectable for parenteral administration .

As solution agent , suspension of aqueous , for example injectable distilled water and physiological saline are included.

As water insoluble solution agent , suspension , there is a alcohols , polysorbate 80 (registered trademark ) etc like vegetable oil , ethanol like for example propylene glycol part , polyethylene glycolated jp11 , olive oil .

また、無菌の水性和非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。

このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでいてもよい。

これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。

これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0066】

【参考例および実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離、TLC の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0067】

参考例 1

2-(((1,3-ジメチルピラゾール-5-イル)アミノ)メチレン)プロパン-1,3-ジカルボン酸・ジエチルエステル

【化 16】

In addition, mixing aqueous of sterile, and solution agent, suspension and the emulsifier of nonaqueous it is possible to use.

composition a this way furthermore antiseptic, humectant, emulsifier, dispersant, stabilizer (for example lactose), may include auxiliary agent like solubilizer (for example glutamic acid, aspartic acid).

These sterilization are done with filtration, combination or lighting which of microbicide pass through bacteria trapping filter tar.

In addition as for these it produces solid composition of sterile, before using for example lyophilized product, melts in injectable distilled water or other solvent of sterilization or sterile and can also use.

As other composition for parenteral administration, one or including active substance above that, outside formulation is done suppository for solution agent, ointment, coating agent, intrarectal administration and pessary etc for prescribing inside vaginal are included by conventional method.

[0066]

Below {Reference Example and Working Example}, this invention is detailed with Reference Example and Working Example, but this invention is not something which is limited in these.

It separates with chromatography, solvent inside parenthesis which is shown in site of TLC shows elution solvent or developing solvent which is used, ratio displays volume ratio.

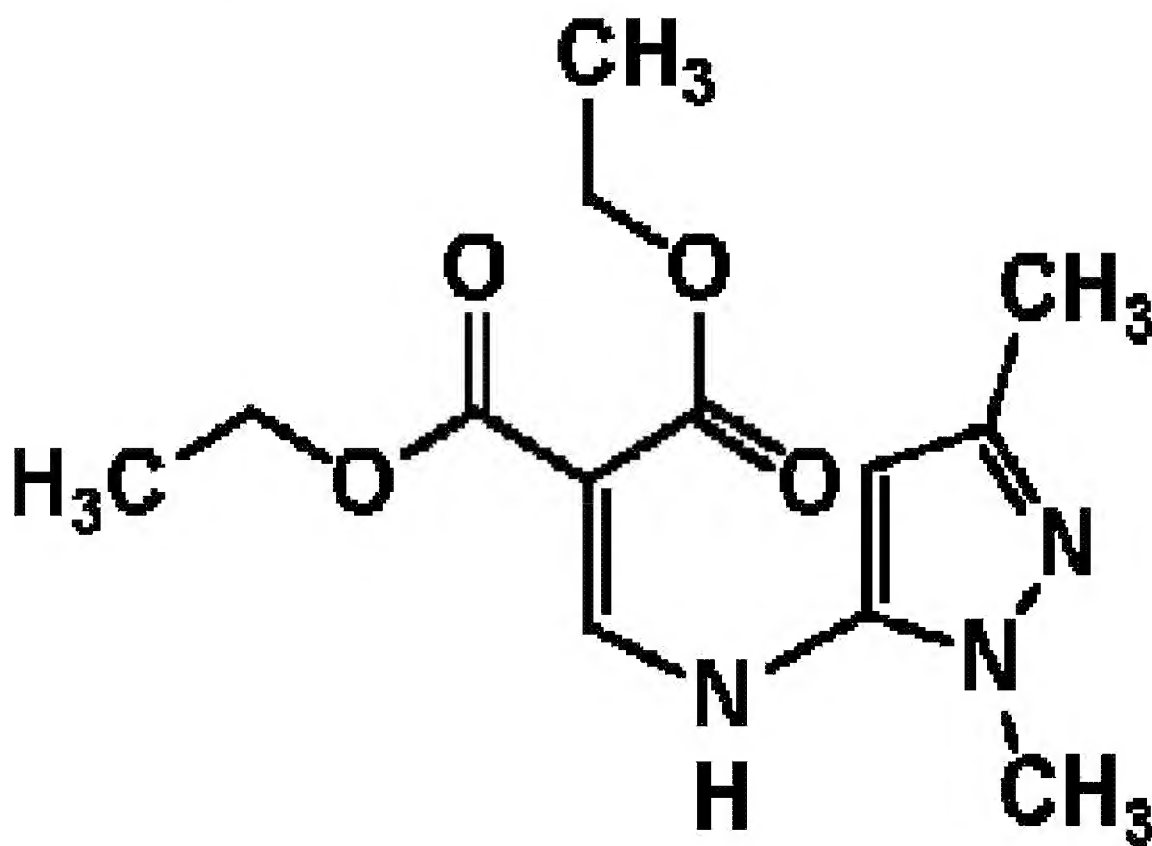
solvent inside parenthesis which is shown in site of nmr has shown solvent which is used for measurement.

[0067]

Reference Example 1

2 - (1 and 3 - dimethyl pyrazole -5-yl) amino) methylene) propane -1, 3- dicarboxylic acid \*diethyl ester

[Chemical Formula 16]



## 【0068】

エトキシメチレンマロン酸・ジエチルエステル(38.9g)および 5-アミノ-1,3-ジメチルピラゾール(20.0g)の混合物を浴温 120 deg C で 1 時間攪拌した。

反応混合物を室温まで冷却後、ヘキサン(200mL)を加えた。

生じた結晶をろ過後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物(43.56g)を得た。

TLC:Rf 0.59 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 11.00 (bd, J = 12.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

## 【0069】

## 参考例 2

1,3-ジメチル-4-クロロピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボン酸・エチルエステル

## [0068]

[etokishimechirenmaron] acid \*diethyl ester (38.9 g) and 5-amino -1, 3- dimethyl pyrazole mixture of (20.0 g) 1 hour was agitated with bath temperature 120deg C.

reaction mixture after cooling, hexane (200 ml) was added to room temperature .

crystal which it occurs was dried after filtering, title compound (43.56 g) which possesses below-mentioned property value was acquired.

TLC:Rf 0.59 (chloroform :methanol =10:1 );

nmr (CDCl<sub>3</sub>) : δ 11.00 (bd, J=12.3Hz, 1H), 8.14 (d, J=12.3Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.32 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.24 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H).

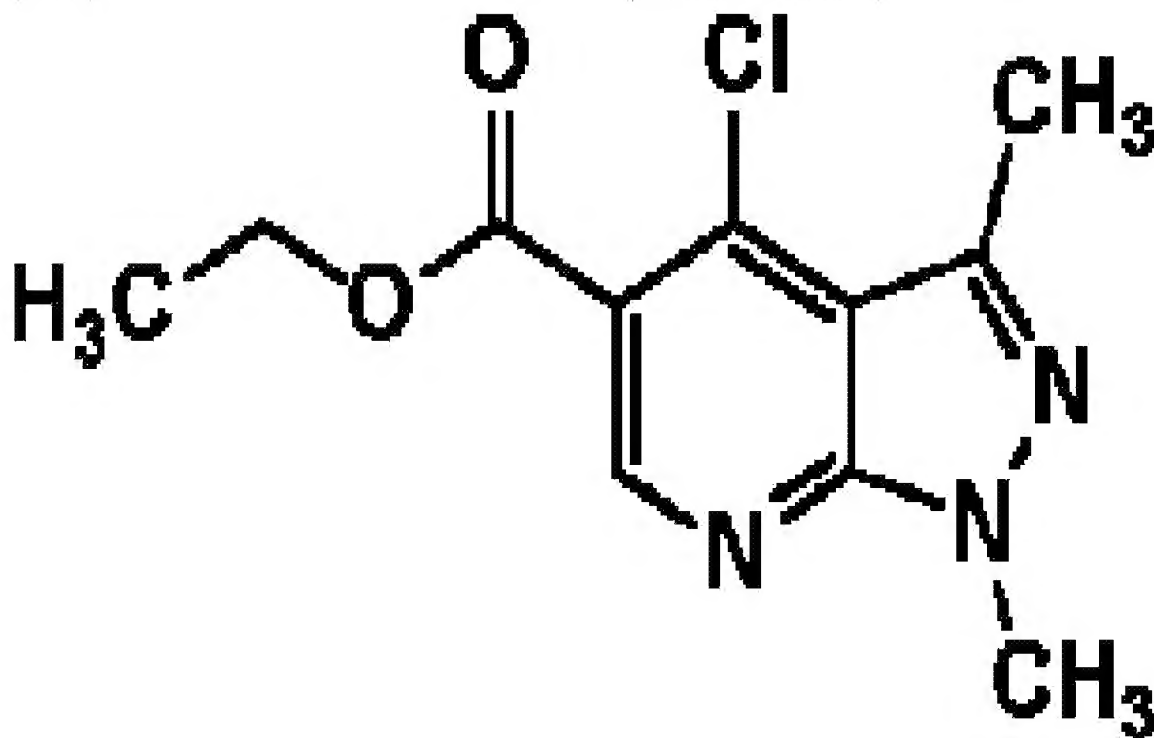
## [0069]

## Reference Example 2

1 and 3 -dimethyl -4- chloro pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxylic acid \*ethyl ester

【化 17】

[Chemical Formula 17]



【0070】

## 参考例 1

で製造した化合物(43.56g)およびオキシ塩化りん(144mL)の混合物を 5 時間還流した。

反応混合物を室温まで冷却後、少しずつ氷中に注ぎ、発熱がおさまってから全量が 3L になるまで水を加えた後、粗結晶をろ過した。

粗結晶を酢酸エチル(1L)に溶解し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(28.47g)を得た。

TLC:Rf 0.85 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.95 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0071】

## 参考例 3

1,3-ジメチル-4-クロロピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

[0070]

## Reference Example 1

So compound which is produced (43.56 g) and mixture of phosphorus oxychloride (144 ml) 5 hours reflux was done.

After cooling, to pour reaction mixture in ice little by little to the room temperature, after heat emission was settled, until total amount 3 L ago, after adding water, crude crystal was filtered.

It melted crude crystal in ethylacetate (1 L), sequential washed with water, and saturated saline after drying, concentrated with anhydrous magnesium sulfate, it acquired title compound (28.47 g) which possesses below-mentioned property value.

TLC:Rf 0.85 (chloroform :methanol =10:1);

nmr (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 4.45 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H).

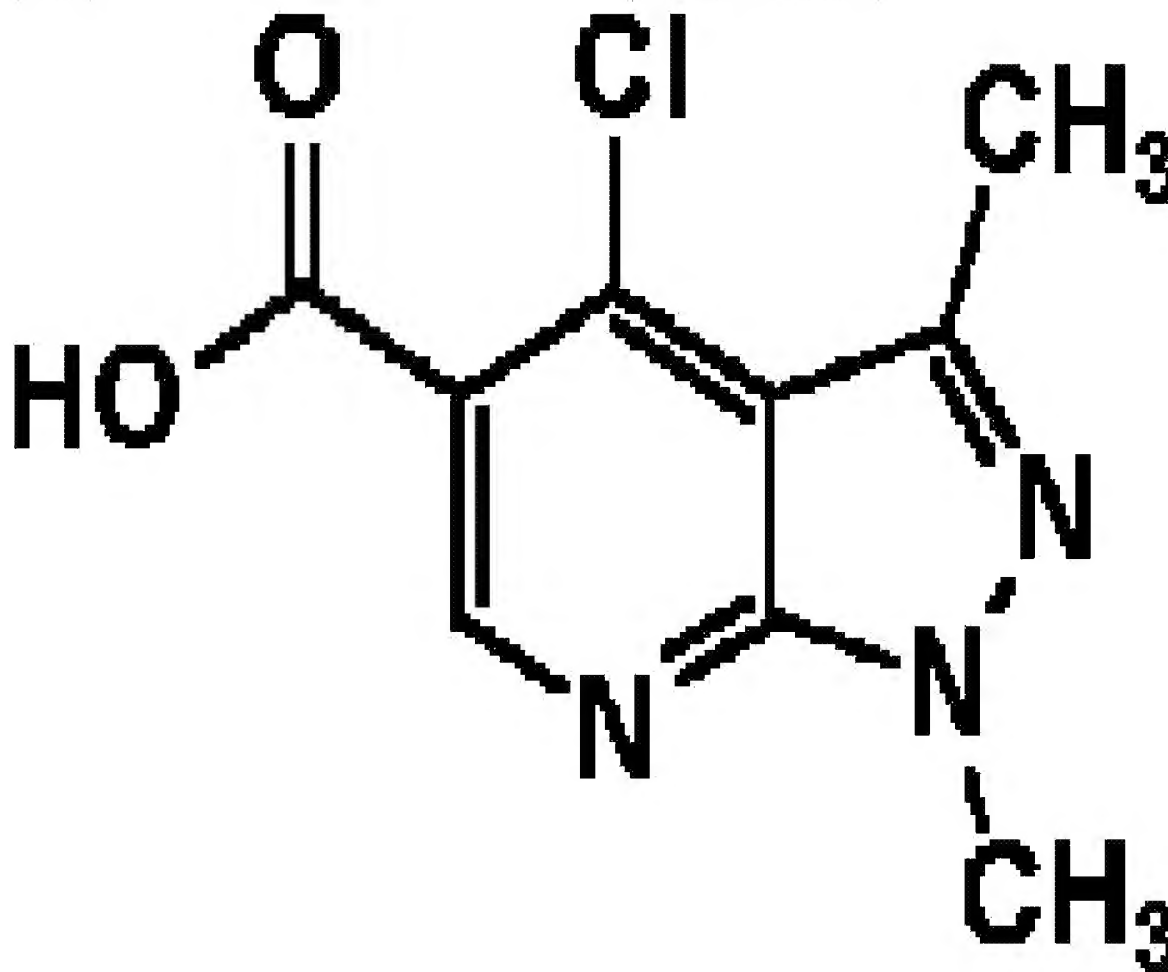
[0071]

## Reference Example 3

1 and 3 -dimethyl -4- chloro pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxylic acid

【化 18】

[Chemical Formula 18]



【0072】

## 参考例 2

で製造した化合物(28.47g)のジメトキシエタン(225 mL)溶液に、85%水酸化カリウム(59.15g)を加えた後、水(180mL)を滴下し、室温で一晩撹拌した。

氷冷下、反応混合溶液を 4N-塩酸(225mL)で中和した。

生じた結晶をろ過し、水洗後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物(25.25g)を得た。

TLC:Rf 0.10 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.90 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.34 (bs, 1H), 2.67 (s, 3H)。

【0073】

[0072]

## Reference Example 2

So after adding 85% potassium hydroxide (59.15 g ) to dimethoxyethane (225 ml ) solution of compound (28.47 g )which is produced, it dripped water (180 ml ), overnight agitated with room temperature .

under ice cooling , reaction mixture was neutralized with 4 N- hydrochloric acid (225 ml ).

It filtered crystal which it occurs, after water wash , dried, itacquired title compound (25.25 g ) which possesses below-mentioned property value .

TLC:Rf 0.1 0 (chloroform :methanol =10:1 );

nmr (DMSO - $d_6$  ):: $\delta$  8.90 (s, 1H ), 3.99 (s, 3H ), 3.34 (bs, 1H ), 2.67 (s, 3H ).

[0073]

## 参考例 4

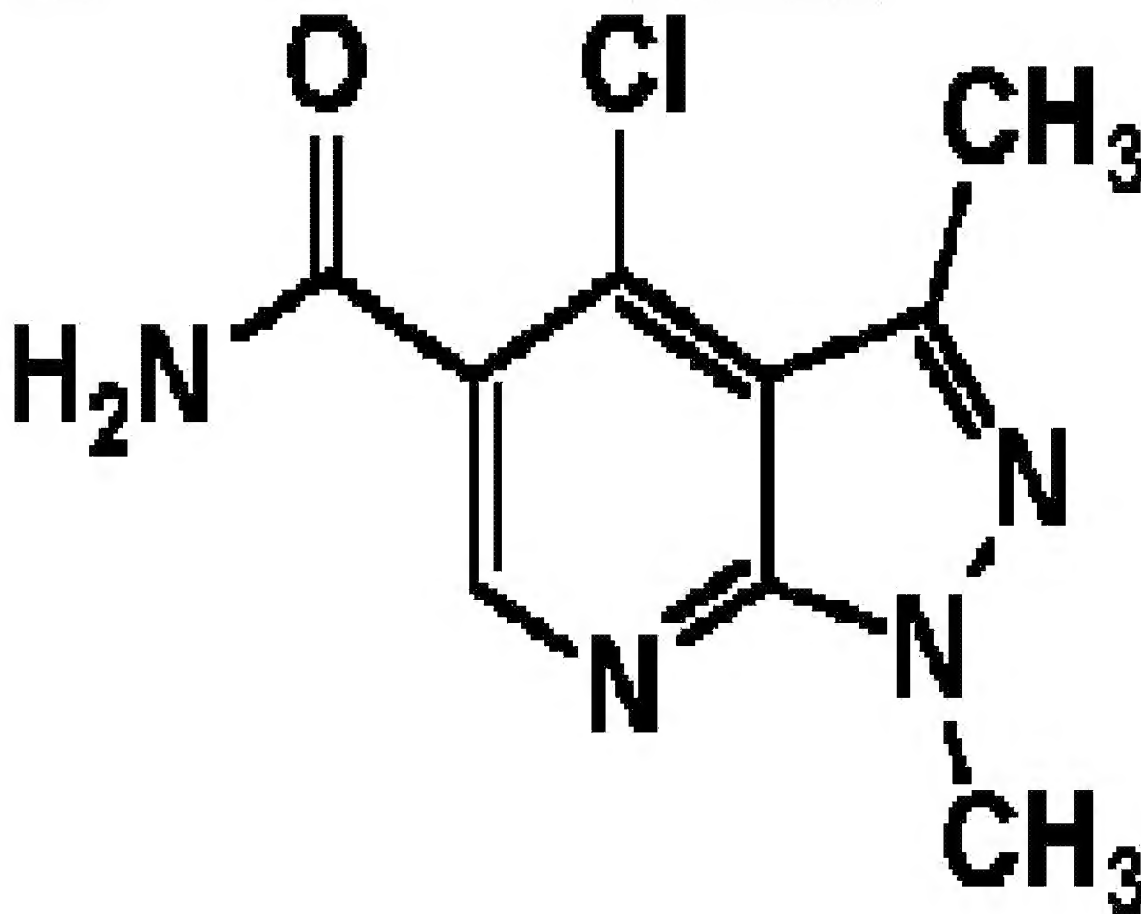
1,3-ジメチル-4-クロロピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 19】

## Reference Example 4

1 and 3 -dimethyl -4- chloro pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxamide

[Chemical Formula 19 ]



【0074】

## 参考例 3

で製造した化合物(15.79g)および塩化チオニル(25.5mL)の混合物を1時間還流後、減圧濃縮した。

得られた残渣のテトラヒドロフラン(140mL)溶液を、氷冷下、テトラヒドロフラン(238mL)および 28%水酸化アンモニウム水溶液(95mL)の混合溶液に滴下し、30 分間撹拌した。

生じた結晶をろ過し、水洗後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物(14.69g)を得た。

TLC:Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.54 (s, 1H), 8.03 (b

[0074]

## Reference Example 3

So compound which is produced (15.79 g ) and mixture of thionyl chloride (25.5 ml ) was done 1 hour reflux later, vacuum concentration.

under ice cooling , tetrahydrofuran (238 ml ) and it dripped tetrahydrofuran (140 ml ) solution of residue which it acquires, to mixed solution of 28% ammonium hydroxide aqueous solution (95 ml ) , 30 min agitated.

It filtered crystal which it occurs, after water wash , dried, itacquired title compound (14.69 g ) which possesses below-mentioned property value .

TLC:Rf 0.45 (chloroform :methanol =10:1 );

nmr (DMSO -d<sub>6</sub> ) ; δ 8.54 (s, 1H ) , 8.03 (bs,

s, 1H), 7.79 (bs, 1H), 3.99(s, 3H), 2.66 (s, 3H).

【0075】

実施例 1

1,3-ジメチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 20】

1H ), 7.79 (bs, 1H ), 3.99 (s, 3H ), 2.66 (s, 3H ).

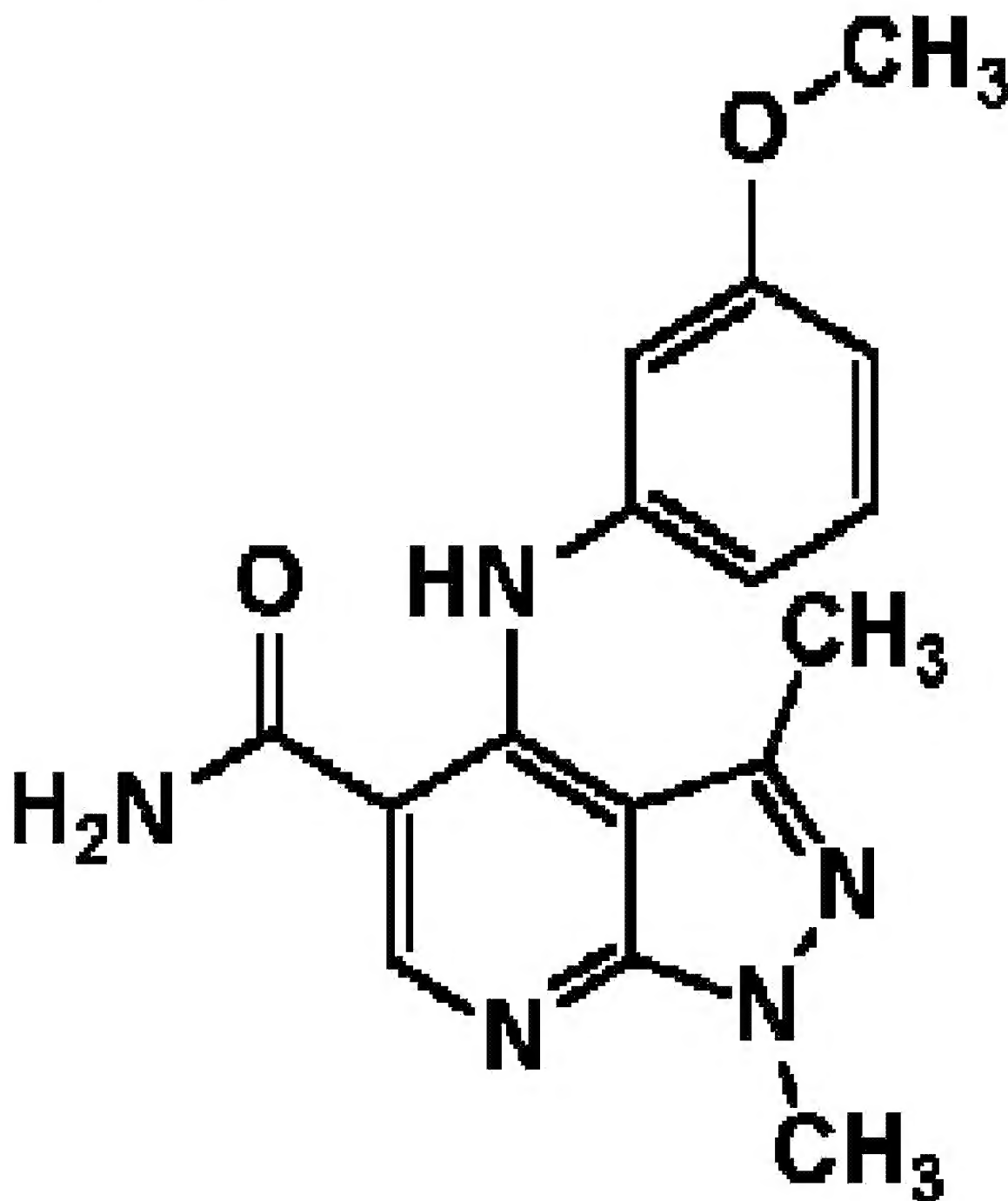
[0075]

Working Example 1

1 and 3 -dimethyl -4- (3 -methoxyphenyl amino ) pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxamide

[Chemical Formula 20 ]





【0076】

## 参考例 4

で製造した化合物(702mg)および 3-メトキシアニン(1.15g)のジオキサン(10mL)溶液を 6 時間環流後、減圧濃縮した。

得られた残渣を酢酸エチル(70mL)およびテトラヒドロフラン(30mL)の混合溶媒に溶解し、水お

[0076]

## Reference Example 4

So compound which is produced (702 mg ) and 3-methoxyaniline dioxane (10 ml ) solution of(1.15 g ) was done 6 hours rotary flow later, vacuum concentration .

ethylacetate (70 ml ) and it melted residue which it acquires in mixed solvent of tetrahydrofuran (30 ml ), sequential washed

よび飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。

粗精製物をジオキサンで再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物(774mg)を得た。

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.56(bs, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 6.75-6.60 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。

【0077】

実施例 1(1)~実施例 1(69)

参考例 4

で製造した化合物または相当するハロゲン誘導体と、3-メトキシアニリンまたは相当するアミン誘導体を実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0078】

実施例 1(1)

1,3-ジメチル-4-(2-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 21】

with water, and saturated saline after drying, concentrated with anhydrous magnesium sulfate .

crudely purified product recrystallization was done with dioxane , the compound of this invention (774 mg ) which possesses below-mentioned property value was acquired.

TLC:Rf 0.32 (chloroform :methanol =10:1 );

nmr (DMSO - $d_6$ );  $\delta$  10.97 (s, 1H ), 8.74 (s, 1H ), 8.21 (bs, 1H ), 7.56 (bs, 1H ), 7.26 - 7.17 (m, 1H ), 6.75-6.60 (m, 3H ), 3.89 (s, 3H ), 3.71 (s, 3H ), 1.69 (s, 3H ).

[0077]

Working Example 1 (1) - Working Example 1 (69)

Reference Example 4

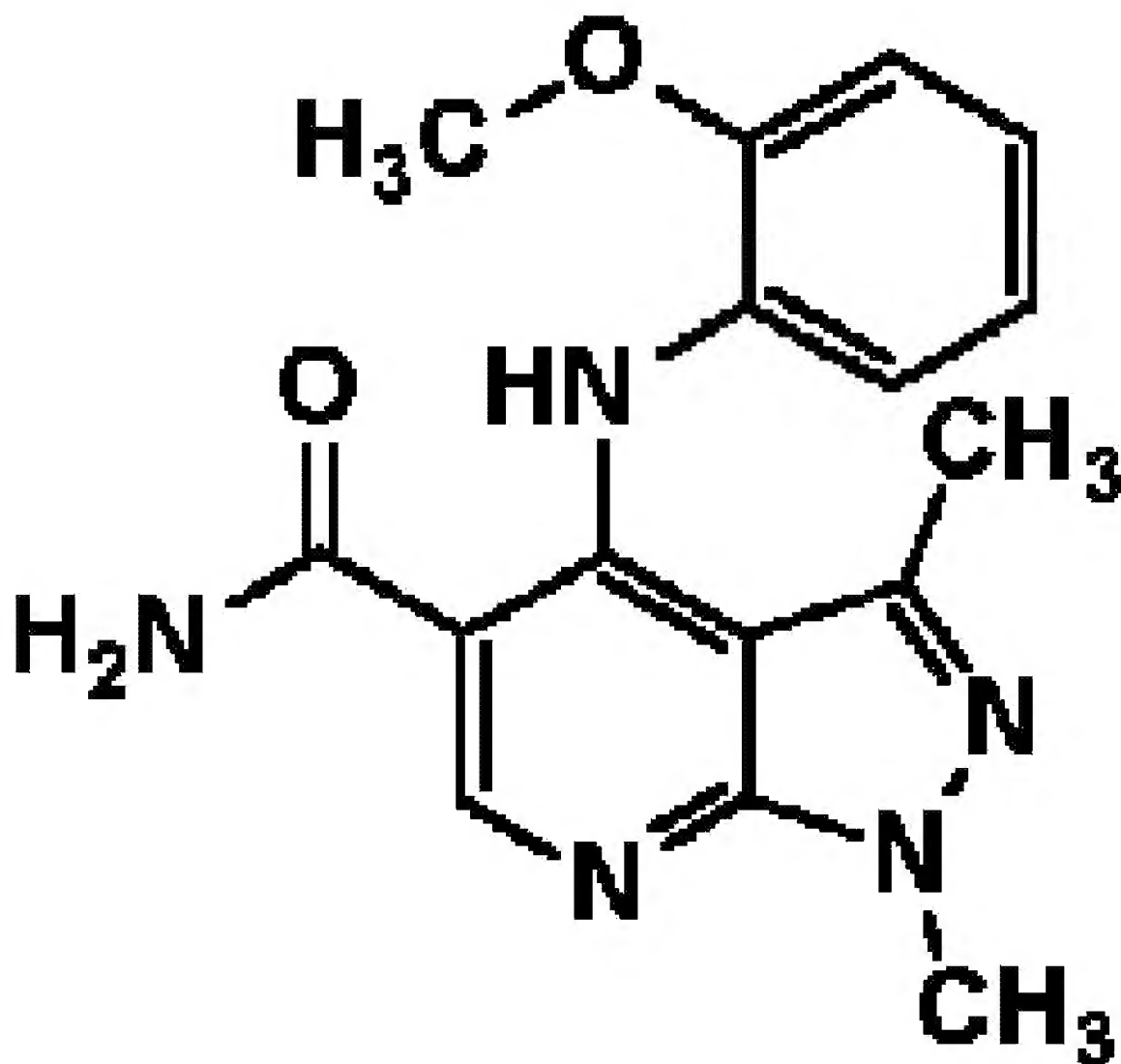
So compound which is produced or halogen derivative and 3-methoxyaniline where it is suitable or amine derivative which is suitable it attached on operation of being similar to Working Example 1 and it acquired the compound of this invention which is shown below due to especially.

[0078]

Working Example 1 (1)

1 and 3 -dimethyl -4- (2 -methoxyphenyl amino ) pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxamide

[Chemical Formula 21 ]



## 【0079】

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (bs, 1H), 7.49(bs, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

## 【0080】

実施例 1(2)

1,3-ジメチル-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 22】

## [0079]

TLC:Rf 0.32 (chloroform :methanol =10:1 );

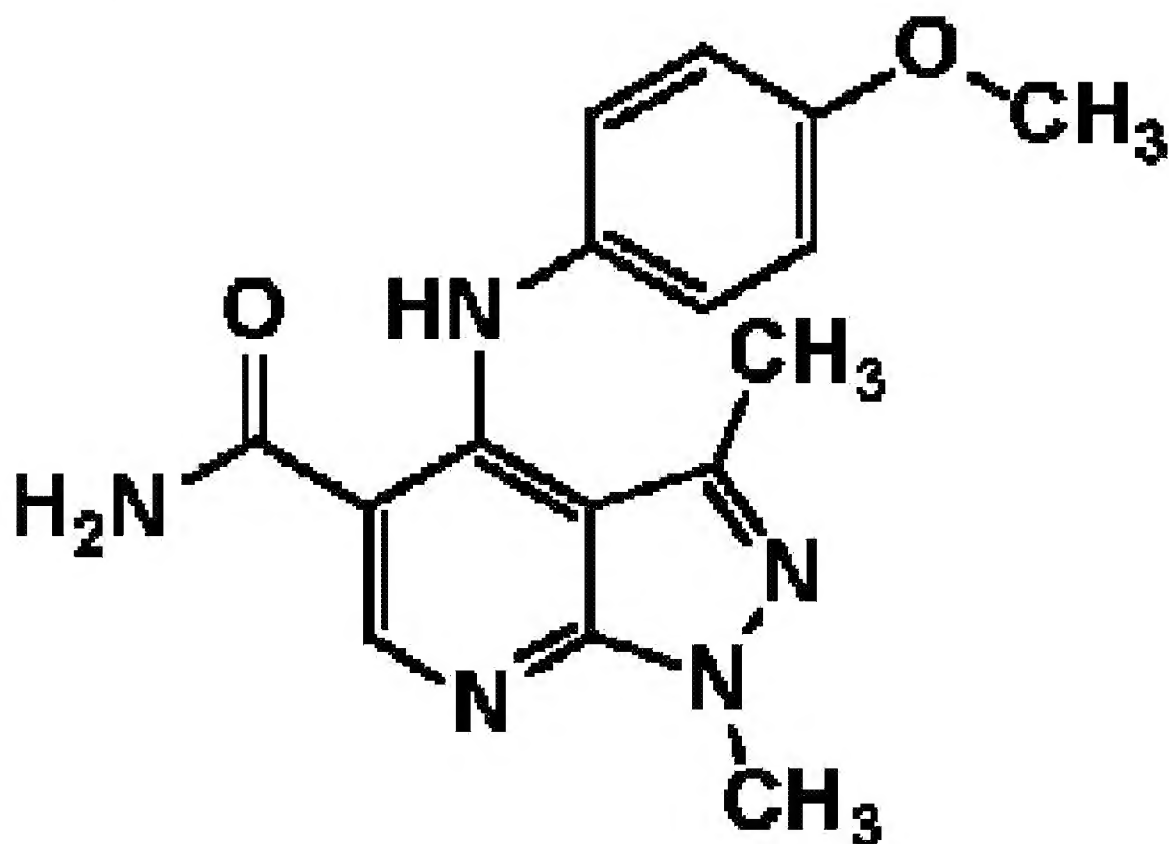
nmr (DMSO - $d_6$ ) :  $\delta$  10.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.95(d, J=7.5Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.59 (s, 3H) .

## [0080]

Working Example 1 (2)

1 and 3 -dimethyl -4- (4 -methoxyphenyl amino ) pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxamide

[Chemical Formula 22 ]



## 【0081】

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.11 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.49(bs, 1H), 7.08 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.92 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

## 【0082】

実施例 1(3)

1,3-ジメチル-4-(2,4-ジメトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 23】

## [0081]

TLC:Rf 0.32 (chloroform :methanol =10:1 );

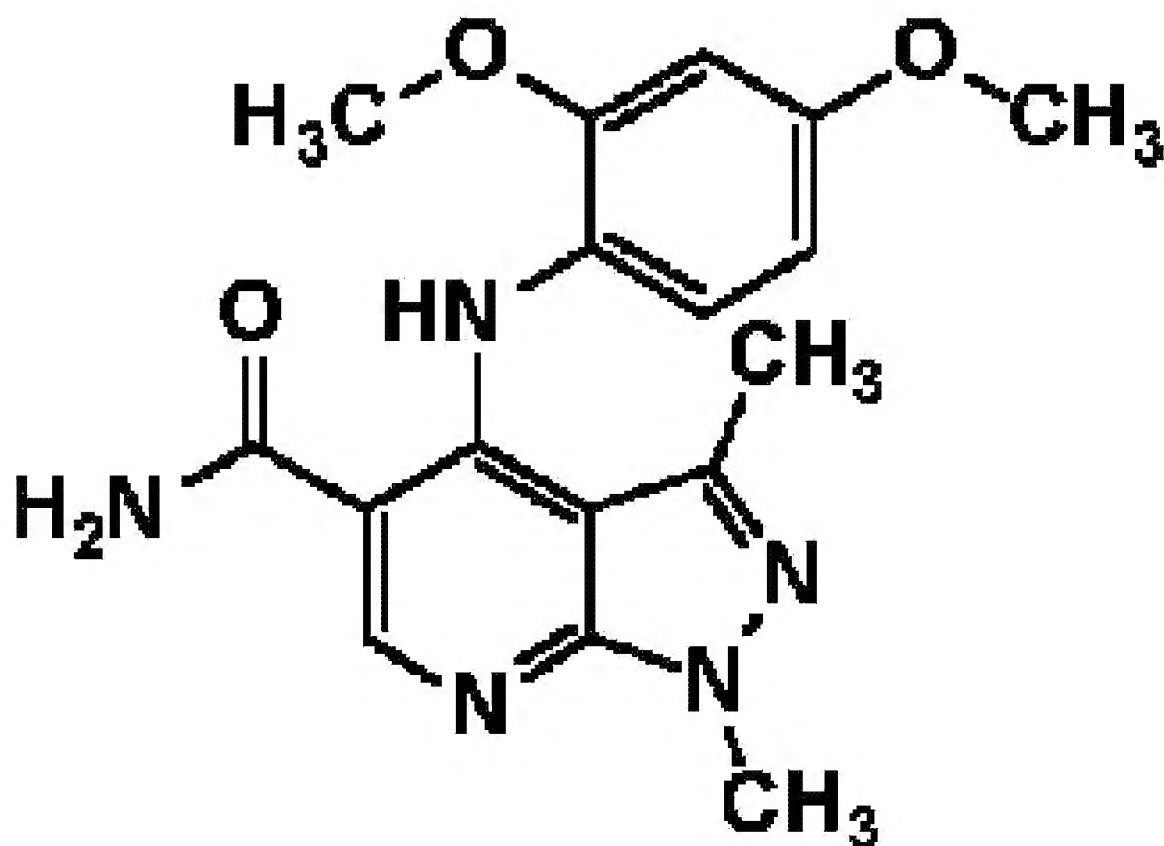
nmr (DMSO - $d_6$ ) :  $\delta$  11.11 (s, 1H ), 8.71 (s, 1H ), 8.16 (bs, 1H ), 7.49 (bs, 1H ), 7.08 (d, J=6.9Hz , 2H ), 6.92 (d, J=6.9Hz , 2H ), 3.85 (s, 3H ), 3.75 (s, 3H ), 1.54 (s, 3H ).

## [0082]

Working Example 1 (3)

1 and 3 -dimethyl -4- (2 and 4 -dimethoxy phenylamino ) pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxamide

[Chemical Formula 23 ]



## 【0083】

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.42(bs, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

## 【0084】

実施例 1(4)

1,3-ジメチル-4-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 24】

## [0083]

TLC:Rf 0.32 (chloroform :methanol =10:1 );

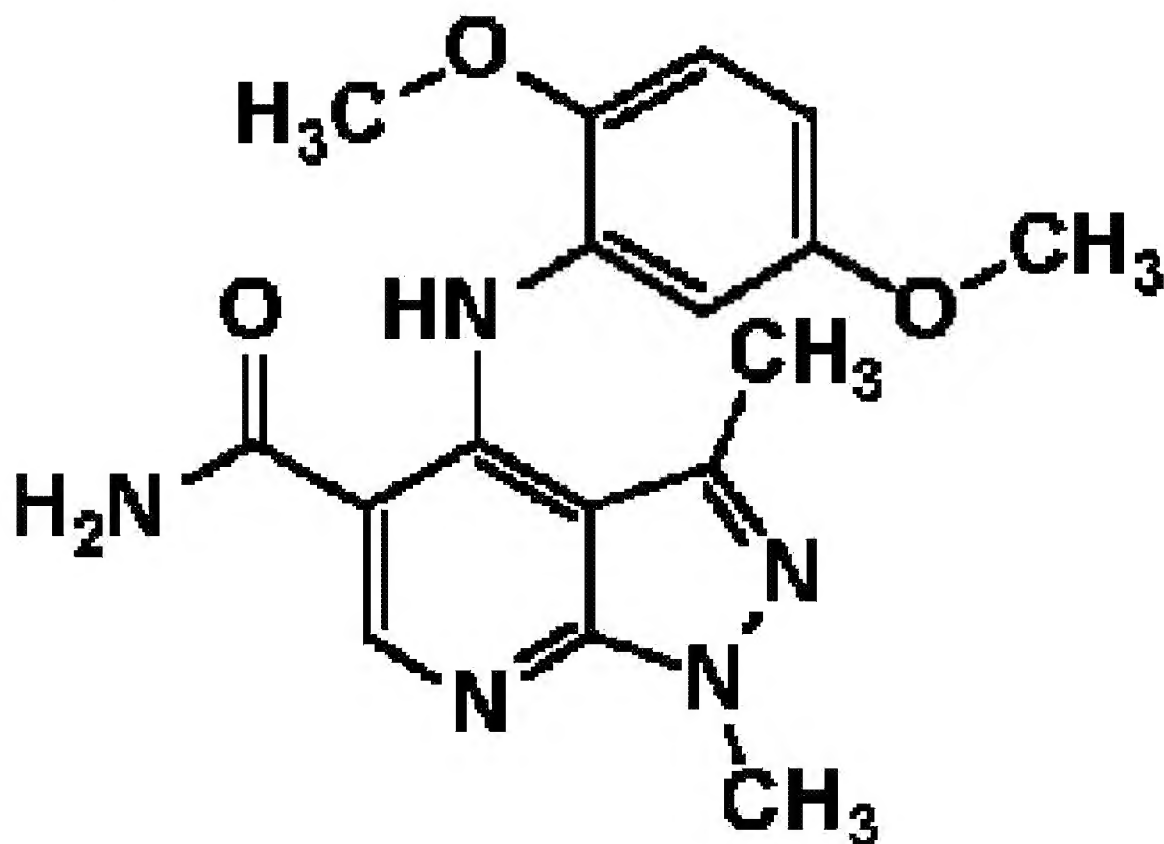
nmr (DMSO - $d_6$ ) :  $\delta$  10.81 (s, 1H ), 8.66 (s, 1H ), 8.11 (bs, 1H ), 7.42 (bs, 1H ), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H ), 6.69 (d, J=2.7Hz, 1H ), 6.44 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H ), 3.84 (s, 3H ), 3.81 (s, 3H ), 3.76 (s, 3H ), 1.53 (s, 3H ).

## [0084]

Working Example 1 (4)

1 and 3 -dimethyl -4- (2 and 5 -dimethoxy phenylamino ) pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxamide

[Chemical Formula 24 ]



## 【0085】

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (bs, 1H), 7.61(bs, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.59(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

## 【0086】

実施例 1(5)

1,3-ジメチル-4-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 25】

## [0085]

TLC:Rf 0.32 (chloroform :methanol =10:1 );

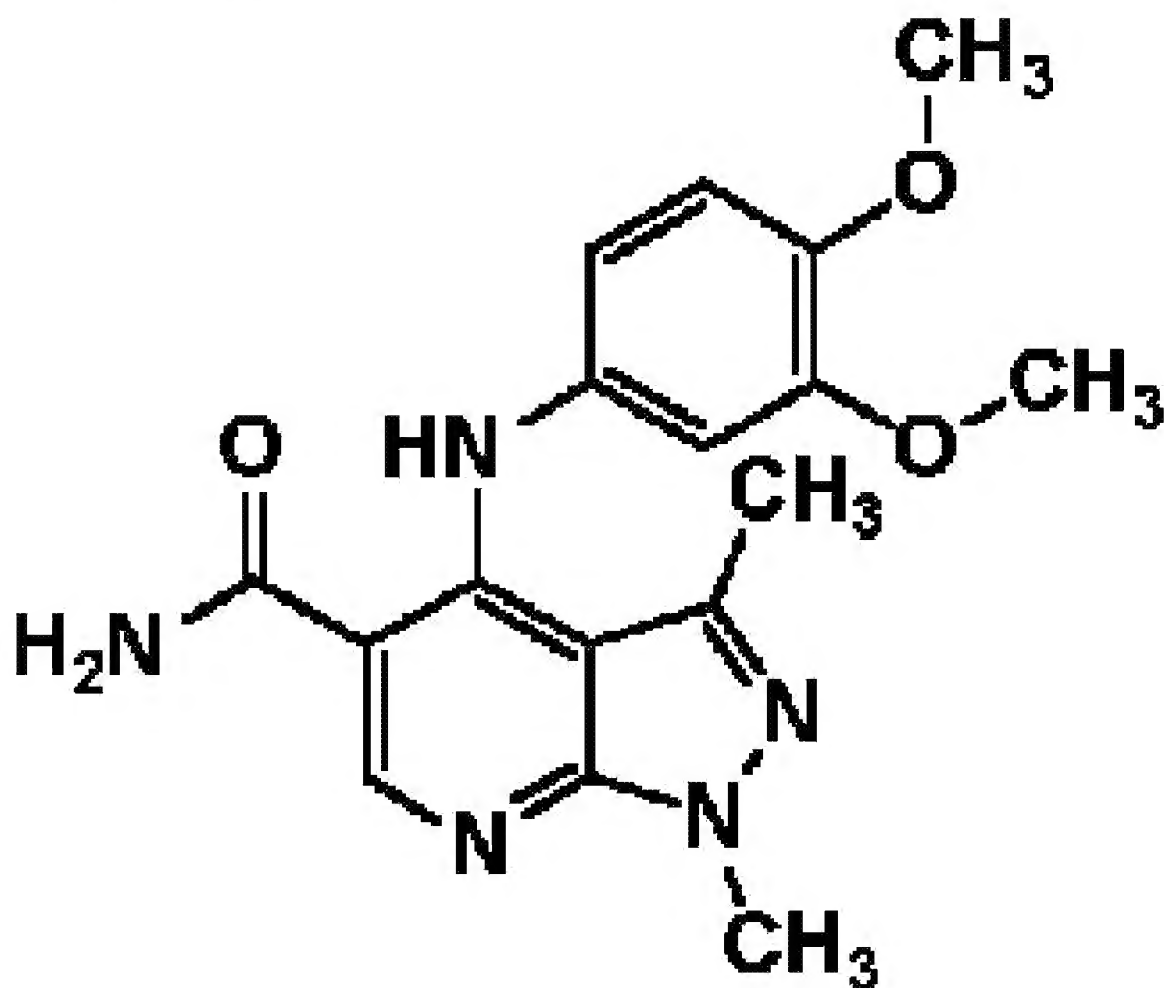
nmr (DMSO - $d_6$ ) :  $\delta$  11.03 (s, 1H ), 8.75 (s, 1H ), 8.29 (bs, 1H ), 7.61 (bs, 1H ), 7.04 (d, J=9.0Hz, 1H ), 6.72 (dd, J=9.0, 3.0Hz, 1H ), 6.59 (d, J=3.0Hz, 1H ), 3.91 (s, 3H ), 3.78 (s, 3H ), 3.59 (s, 3H ), 1.66 (s, 3H ).

## [0086]

Working Example 1 (5)

1 and 3 -dimethyl -4- (3 and 4 -dimethoxy phenylamino ) pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxamide

[Chemical Formula 25 ]



【0087】

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.12 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.49(bs, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

【0088】

実施例 1(6)

1,3-ジメチル-4-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 26】

[0087]

TLC:Rf 0.32 (chloroform :methanol =10:1 );

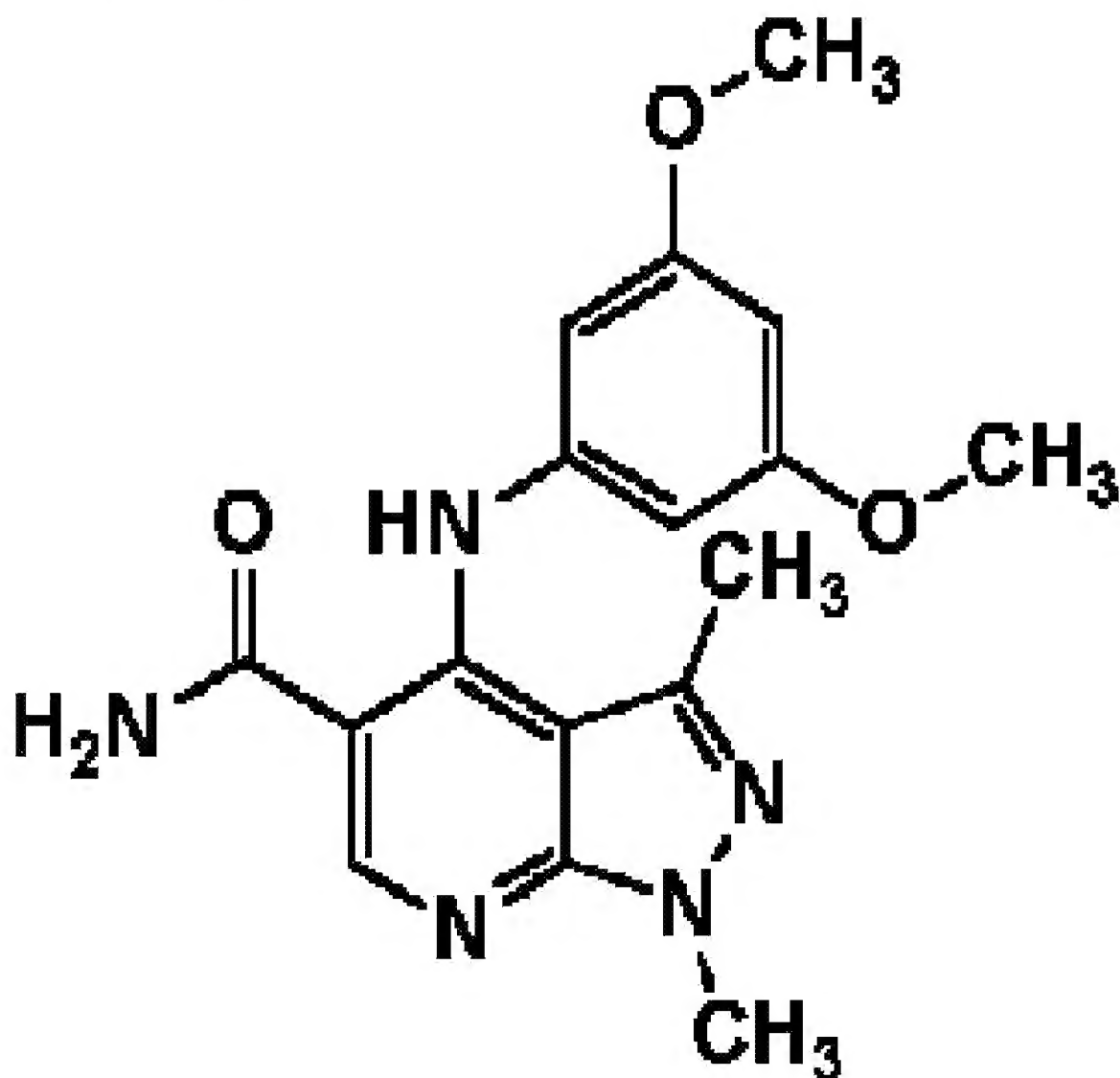
nmr (DMSO - $d_6$ ) :  $\delta$  11.12 (s, 1H ), 8.70 (s, 1H ), 8.17 (bs, 1H ), 7.49 (bs, 1H ), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H ), 6.85 (d, J=2.4Hz, 1H ), 6.61 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H ), 3.86 (s, 3H ), 3.73 (s, 3H ), 3.69 (s, 3H ), 1.59 (s, 3H ):

[0088]

Working Example 1 (6)

1 and 3 -dimethyl -4- (3 and 5 -dimethoxy phenylamino ) pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxamide

[Chemical Formula 26 ]



【0089】

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.55(bs, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 1.79 (s, 3H).

【0090】

実施例 1(7)

1,3-ジメチル-4-(2,3-ジメトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 27】

[0089]

TLC:Rf 0.32 (chloroform :methanol =10:1 );

nmr (DMSO - $d_6$ ) :  $\delta$  10.90 (s, 1H ), 8.73 (s, 1H ), 8.20 (bs, 1H ), 7.55 (bs, 1H ), 6.26 (s, 1H ), 6.25 (s, 2H ), 3.89 (s, 3H ), 3.67 (s, 6H ), 1.79 (s, 3H ).

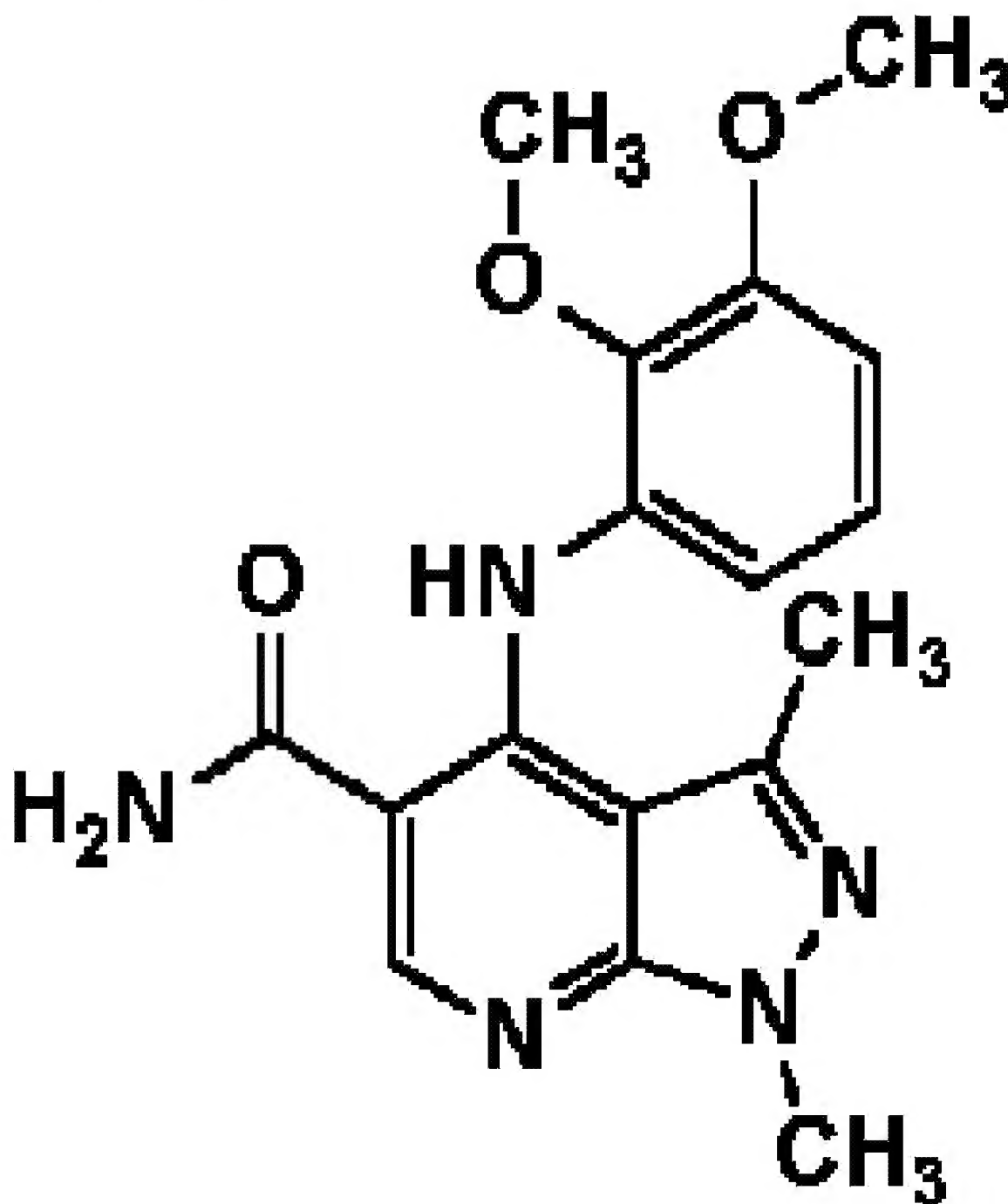
[0090]

Working Example 1 (7)

1 and 3 -dimethyl -4- (2 and 3 -dimethoxy phenylamino ) pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxamide

[Chemical Formula 27 ]





【0091】

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.17 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.32 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 6.96 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

[0091]

TLC:Rf 0.32 (chloroform :methanol=10:1 );

nmr (DMSO - $d_6$ ) :  $\delta$  11.17 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.32 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 6.96 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

H)。

【0092】

実施例 1(8)

1-(2,4,6-トリクロロフェニル)-3-シクロプロピル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 28】

[0092]

Working Example 1 (8)

1 - (2, 4 and 6 -trichlorophenyl ) - 3 -cyclopropyl -4- (3 -methoxyphenyl amino ) pyrazolo [5 and 4 -b ] pyridine -5-carboxamide

[Chemical Formula 28 ]

